



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Tratamiento de la Osteoporosis: efectos de la
suspensión del Denosumab.**

Osteoporosis treatment: Denosumab
discontinuation effects.

Autor: D. Alejandro Isidoro Blanco Palazuelos

Director/es: D. Jesús González Macías

Santander, Junio 2020

Agradecimientos

Me gustaría comenzar este apartado agradeciendo su inestimable ayuda y supervisión durante todo el desarrollo del trabajo a mi tutor, el Doctor Jesús González Macías. Le agradezco su enorme dedicación y la cantidad de conocimientos que ha sabido inculcarme a pesar de que las condiciones externas no fueran las más favorables para desarrollar las tutorías. Quiero continuar con palabras de agradecimiento hacia mi madre por su infinita paciencia y apoyo en todas las etapas de mi vida, destacando en este caso las académicas, en las que su empuje ha sido una parte fundamental en mi camino. No me olvido de agradecer a mi padre, que siempre me ha transmitido la pasión por esta carrera y la importancia de la constancia y el trabajo a la hora de llevarla a cabo, sin sus palabras de aliento habría sido mucho más difícil. Quiero finalizar este apartado tan personal agradeciéndole a mi hermana todo su cariño, y todas las veces que me ha ayudado a levantarme cuando las circunstancias se tornaban adversas. Todas estas personas han sido y son, pilares básicos en mi formación académica, y sobre todo en mi vida personal, y a ellos quiero dedicarles este trabajo que culmina mi etapa universitaria.

| | |
|--|----------|
| TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS: EFECTOS DE LA SUPRESIÓN DEL DENOSUMAB | 1 |
| 1.- Introducción a la Osteoporosis..... | 5 |
| 1.1.- Concepto. | 5 |
| 1.2.- Epidemiología. | 5 |
| 1.2.1.- Epidemiología de la Osteoporosis y sus fracturas..... | 5 |
| 1.2.2.- Factores de riesgo | 6 |
| 1.3.- Etiología..... | 7 |
| 1.4.- Cuadro clínico..... | 8 |
| 1.4.1.- Síndrome de aplastamiento vertebral..... | 8 |
| 1.4.2.- Fracturas de extremidades..... | 9 |
| 1.4.3.- Fractura de cadera..... | 9 |
| 1.4.4.- Fractura de muñeca..... | 9 |
| 1.4.5.- Osteoporosis asintomática..... | 9 |
| 1.5.- Exploraciones complementarias..... | 9 |
| 1.5.1.- Pruebas de laboratorio..... | 9 |
| 1.5.2.- Exploración radiológica..... | 10 |
| 1.5.3.- Densitometría..... | 10 |
| 1.5.4.- Gammagrafía ósea..... | 11 |
| 1.5.5.- Biopsia ósea..... | 11 |
| 1.5.6.- Otras técnicas de imagen..... | 11 |
| 1.6 Diagnóstico..... | 11 |
| 1.6.1.- Diagnóstico positivo..... | 11 |
| 1.6.2.- Diagnóstico diferencial..... | 12 |
| 1.6.3.- Diagnóstico etiológico..... | 12 |
| 1.6.4.- Sospecha diagnóstica. Indicaciones para la realización de densitometría..... | 13 |
| 1.6.5.- Estudio aconsejable en el paciente con osteoporosis..... | 13 |
| 1.7 Pronóstico..... | 14 |
| 2.- Patogenia. Remodelación ósea..... | 14 |
| 2.1.- Mecanismo de la remodelación ósea..... | 14 |
| 2.1.1.- Células implicadas en la remodelación ósea..... | 14 |
| 2.1.2.- Sistema RANK-RANKL-OPG..... | 17 |
| 2.1.3.- Vía de señalización Wnt..... | 18 |
| 2.1.4 Modelado óseo..... | 20 |
| 2.2.- Patogenia general de la Osteoporosis..... | 21 |
| 2.2.1.- Patogenia de la Osteoporosis propiamente dicha..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.2.2.- Patogenia de las fracturas. | 22 |
| 3.- Tratamiento de la Osteoporosis. | 22 |
| 3.1.- Tratamiento no farmacológico..... | 22 |
| 3.1.1.- Medidas nutricionales. | 22 |
| 3.1.2.- Ejercicio físico..... | 23 |
| 3.1.3.- Evitar hábitos tóxicos..... | 23 |
| 3.1.4.- Evitar las caídas. | 23 |
| 3.2 Tratamiento farmacológico..... | 23 |
| 3.2.1.- Antirresortivos..... | 24 |
| 3.2.1.2 <i>Denosumab</i> | 26 |
| 3.2.2.- Osteoformadores. | 30 |
| 3.2.3.- Ranelato de estroncio..... | 31 |
| 4.- Retirada del Denosumab..... | 31 |
| 5. Conducta a seguir tras la suspensión del Denosumab. | 37 |
| 6. Bibliografía. | 42 |

1.- Introducción a la Osteoporosis.

1.1.- Concepto.

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por un incremento de la fragilidad esquelética con tendencia a la producción de fracturas, que se debe a una reducción en la cantidad de masa ósea sumada a una alteración en la calidad del hueso. La disminución de la masa ósea se establece a nivel de las trabéculas a base de un adelgazamiento (y en algunos casos desaparición) de las mismas, y a nivel de la cortical también por un adelgazamiento y un aumento de la porosidad [1].

La naturaleza de la alteración en la calidad es más oscura y menos conocida pero fundamentalmente se basa en dos aspectos: las alteraciones estructurales que acompañan a la pérdida de masa ósea, por ejemplo, la disminución de la conexión entre las trabéculas, y las modificaciones en el propio tejido óseo. Considerando el primero, se puede decir que hay una cierta superposición de la disminución de la masa ósea con la alteración de su calidad.

La disminución de la masa ósea y las alteraciones de su calidad (tanto estructurales como del propio tejido óseo) son completamente asintomáticas. Sólo se manifiesta la enfermedad cuando se producen las fracturas.

1.2.- Epidemiología.

1.2.1.- Epidemiología de la Osteoporosis y sus fracturas.

EE. UU. ha estimado que el riesgo de que una mujer de raza blanca de unos 50 años sufra en el resto de su vida una fractura vertebral es ligeramente superior al 15%. Cifras similares se manejan cuando nos referimos a fracturas de cadera o de muñeca. Puesto que en algunos casos puede haber coincidencias entre varios tipos de estas fracturas, el riesgo global se eleva hasta casi el 40%. En los países mediterráneos este riesgo es algo menor, sobre todo si nos referimos a las fracturas de cadera. Si hablamos de los varones la cifra del riesgo parece situarse en un tercio del de las mujeres.

Se ha demostrado que la incidencia de las fracturas osteoporóticas aumenta a la vez que lo hace la edad, sobre todo en relación con la reducción en la cantidad de masa ósea, combinada con un aumento en la incidencia de caídas, y probablemente con otros factores (alteración de la calidad ósea). En el caso de las fracturas de cadera el incremento es exponencial a partir de los 70-75 años. Supuestamente algo similar debería ocurrir con las fracturas vertebrales, aunque su epidemiología se conoce peor por ser en muchos de los casos (dos tercios de los totales) asintomáticas. Su aumento comenzaría a partir de los 65 años. El porcentaje de mujeres posmenopáusicas que, independientemente de haber sufrido fracturas, tiene valores de densidad ósea en rangos osteoporóticos, oscila entre el 15-30% según si la medición se realiza en un único lugar o en varios.

1.2.2.- Factores de riesgo

1.2.2.1.- Factores de riesgo relacionados con el hueso.

Los factores de riesgo de la osteoporosis son varios, sin embargo, no todos se asocian a la enfermedad con la misma intensidad. Pueden referirse a la disminución de la masa ósea, al desarrollo de fracturas o a ambos. Los fundamentales son el sexo femenino y la edad (concretamente la osteoporosis alcanza su pico de frecuencia en mujeres en el último tercio de la vida). El vínculo entre la osteoporosis y el sexo femenino se debe en parte al menor desarrollo de masa ósea en la mujer a lo largo de la infancia y la juventud, y en parte a la pérdida de esta tras la menopausia, asociada a la depleción de estrógenos que supone. La menopausia se relaciona con mayor intensidad a la osteoporosis cuando es precoz (antes de los 40 años), y aún más si su etiología es quirúrgica. Cualquier estado que conlleve un déficit de hormonas sexuales (hipogonadismo) es un factor de riesgo de osteoporosis en ambos sexos.

El papel de la herencia se evidencia en la tendencia de la osteoporosis a producirse en varios miembros de una misma familia. El padecimiento de una fractura de cadera por uno de los progenitores es uno de los factores de riesgo de mayor peso. Por otro lado, existen varias enfermedades hereditarias que cursan con osteoporosis (osteogénesis imperfecta, homocistinuria). Los factores genéticos son también responsables de la superior incidencia de la patología en la raza blanca que en la raza negra. Finalmente, ha sido descrita la relación entre la osteoporosis y diversos polimorfismos de los genes que codifican factores que se implican en la regulación de la masa ósea.

Se han documentado también factores de riesgo de tipo dietético, como el déficit de calcio. Cabe incluir aquí la propia ingesta calórica, dado que la delgadez se vincula con la osteoporosis, a través de varios mecanismos (falta de producción de estrógenos en el tejido adiposo y falta del estímulo mecánico que supone soportar el peso del organismo, entre otros). También el sedentarismo constituye un factor de riesgo.

Otros factores vinculados al estilo de vida pueden ser el tabaquismo, el exceso en la ingesta alcohólica, de igual manera que la falta de exposición al sol, con su consiguiente déficit en la producción de vitamina D. Un gran grupo de factores de riesgo está relacionado con el padecimiento de diversas enfermedades y el seguimiento de algunos tratamientos. Entre las patologías destacamos algunas de carácter endocrino como el hipertiroidismo, el hipotiroidismo, el hipercortisolismo y el hipogonadismo, otras de carácter hematológico como el mieloma o algunas leucemias, y otras de carácter inflamatorio, como la artritis reumatoide. De carácter farmacológico señalamos el uso de glucocorticoides, heparina o antiestrógenos. La inmovilización es otro factor de riesgo de considerable importancia. Finalmente cabe destacar que el padecimiento de una fractura previa es un factor de riesgo para sufrir fracturas posteriores.

1.2.2.2.- Factores de riesgo extraóseos.

Se incluyen en esta categoría factores asociados al desarrollo de fracturas por contribuir a las caídas o producir una sobrecarga mecánica. Las caídas pueden guardar relación con las condiciones del propio enfermo (trastornos de la visión o de la marcha) o con su entorno (alfombras, mala iluminación o malas infraestructuras). Ejemplos de sobrecargas mecánicas pueden ser soportar peso, la flexión hacia delante (forzada o excesiva) y el uso de tacones altos.

1.2.2.3.- Factores de riesgo del índice FRAX.

El índice FRAX es una herramienta de evaluación de riesgo de fractura osteoporótica en rápida difusión por el mundo (en España no está suficientemente validada). Provee de unas cifras en virtud de las cuales se puede decidir si un paciente es susceptible de tratamiento, e incluso si debe realizarse un estudio densitométrico. Por su amplia difusión es interesante conocer los factores de riesgo que incluye. Son éstos: edad, sexo, IMC, antecedentes personales de fractura osteoporótica, fractura de cadera en uno de los progenitores, tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas (> de 3 raciones de 10 gr. cada una), tratamiento con glucocorticoides (se estima la dosis a partir de la cual puede suponer riesgo en 7,5 mg de prednisona diarios o su equivalente durante tres meses) y padecer artritis reumatoide.

1.3.- Etiología.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, a cuyo desarrollo contribuyen diversos factores genéticos (herencia poligénica) y ambientales. En general, su número es alto, y su contribución es escasa. En menos casos el número es escaso- incluso único- y su contribución es muy alta. En este último caso nos referimos a ella como osteoporosis secundaria (el caso más claro es el tratamiento con glucocorticoides). En el primer caso hablaremos de osteoporosis primaria (factores de riesgo fundamentales la edad y el sexo femenino).

En relación con lo anterior, en la osteoporosis primaria algunos autores distinguen una forma posmenopáusica (en la que desempeña un factor crucial la depleción estrogénica, junto con otros factores como la herencia, inactividad, etc.) y una forma senil (en la cual ocurre algo similar, pero en este caso es la edad la que desarrolla este rol crucial). La forma senil es propia de edades superiores a los 65 años en ambos sexos, y la fractura más característica es la de cadera. La variante posmenopáusica es propia de mujeres entre los 50-65 años, y su fractura más característica es la vertebral. La osteoporosis posmenopáusica y la senil constituyen en conjunto lo que se conoce como osteoporosis involutiva. Las osteoporosis primarias en las que ni el sexo ni la edad juegan ningún papel se clasifican como idiopáticas, dentro de las cuales se distingue una forma juvenil (12-14 años) y otra del adulto joven (menos de 50 años en la mujer y de 65 años en el varón).

La masa ósea con la que cuenta una persona en un momento concreto de su vida es la diferencia entre la que alcanzó al final del desarrollo y la pérdida después. Relacionado con ello debe tenerse en cuenta que de los diversos factores que actúan en la determinación de la masa ósea, unos lo hacen principalmente sobre el desarrollo y otros sobre la pérdida posterior.

1.4.- Cuadro clínico.

Desde el punto de vista clínico se pueden diferenciar tres grandes síndromes: síndrome de aplastamiento vertebral, fracturas periféricas y osteoporosis asintomática.

1.4.1.- Síndrome de aplastamiento vertebral.

La fractura vertebral osteoporótica no siempre produce dolor, y tiene mas posibilidades de provocarlo conforme aumenta de intensidad. Si se produce (un tercio de los casos), el dolor que acompaña a la fractura es de tipo agudo y localizado en la línea media. Generalmente es muy intenso en las dos primeras semanas, pero después remite paulatinamente en las 4-6 sucesivas semanas. Se acentúa con el movimiento y tiende a irradiarse por la metámera correspondiente. La irradiación no está relacionada con la compresión radicular, sino con un mecanismo de dolor referido. De hecho, en las fracturas vertebrales osteoporóticas prácticamente nunca se producen compresiones neurológicas (ni radiculares, ni medulares). A la exploración, la palpación sobre la columna es dolorosa y los músculos paraespinales están contracturados. El paciente presenta un aspecto rígido, en una postura antiálgica. Encuentra alivio en el decúbito, si bien es cierto que a veces aparece dolor en esta postura asociado al movimiento.

En algunos casos los enfermos refieren, con independencia del anterior, un dolor de espalda de carácter crónico, sordo y peor localizado, que también se exacerba con los movimientos y disminuye con el reposo. Ocurre principalmente cuando las fracturas vertebrales son múltiples y se debe a que ello desestabiliza la columna, para dar lugar a contractura de los músculos paravertebrales, tensión ligamentosa y pérdida del alineamiento de las articulaciones interapofisarias con desarrollo de seudoespondilolistesis.

La afectación de las vértebras dorsales suele ser en cuña (pérdida de altura de la parte anterior), lo que aumenta la cifosis dorsal. Es importante recordar que en la osteoporosis no se afectan las primeras vértebras torácicas (por encima de T4), ni las cervicales.

La afectación de las vértebras lumbares suele interesar a la parte central de la vértebra o a todo el cuerpo vertebral y determina una aproximación de las costillas a la pelvis, con la subsecuente pérdida de altura del abdomen, el cual se abomba para mantener el volumen. Las últimas costillas pueden llegar a rozar con las crestas ilíacas produciendo dolor, sobre todo al sentarse (síndrome de fricción iliocostal). Desaparece el talle de la cintura, y aparecen unos pliegues en la parte alta del abdomen.

La pérdida de altura de las vértebras da lugar a una disminución de la talla. Los cambios que determinan las fracturas vertebrales en la disposición de las vértebras pueden alterar la estética de la columna, llegando incluso a facilitar las caídas.

El síndrome de aplastamiento vertebral es más frecuente en la mujer que en el varón (3-4 veces más), por ser característico de la osteoporosis posmenopáusica. En ciertas ocasiones, las mismas formas de osteoporosis que dan pie a este síndrome, también afectan a otras estructuras axiales. De esta

manera, a veces se desarrollan fracturas de las ramas pubianas. En la osteoporosis por hipercortisolismo son frecuentes además las fracturas costales.

1.4.2.- Fracturas de extremidades.

Las dos principales son las de cadera y muñeca. Conciernen sobre todo al ámbito de la traumatología. También pueden darse otras fracturas menos frecuentes como la de húmero, pero no nos vamos a detener en ellas.

1.4.3.- Fractura de cadera.

Se acompaña de una alta mortalidad (alrededor de un 20% durante el primer año) e incapacitación (un porcentaje elevado de los pacientes no vuelven a andar). La mortalidad es más elevada en el varón.

1.4.4.- Fractura de muñeca.

La fractura de muñeca puede darse a edades más tempranas que las anteriores. Tiene relevancia en ello la forma de caer distinta que tienen las personas jóvenes: tienden a hacerlo hacia delante, por la inercia de una marcha más dinámica, y adelantan las manos como reflejo para protegerse en las caídas. La fractura de muñeca, al menos en las personas jóvenes, no supone un aumento de la mortalidad y su morbilidad es notablemente inferior a las demás fracturas comentadas anteriormente.

1.4.5.- Osteoporosis asintomática.

Gran parte de la historia natural de la osteoporosis discurre de manera silente. En primer lugar, como ya hemos reseñado, la osteoporosis no cursa con manifestaciones hasta que se producen las fracturas. En segundo lugar, hasta dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas. Finalmente, incluso cuando son dolorosas, lo habitual es que el dolor acabe por remitir al cabo de unas semanas.

El hecho de que la osteoporosis sea asintomática no debe hacernos verla como una enfermedad clínicamente irrelevante. La disminución de la masa ósea en una desviación estándar multiplica el riesgo de fractura por 2, cifra de un orden similar a la que relaciona la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia con el ictus o el infarto de miocardio. La presencia de una fractura vertebral, aunque tenga curso asintomático, incrementa el riesgo de sufrir más fracturas entre 2-4 veces.

1.5.- Exploraciones complementarias.

1.5.1.- Pruebas de laboratorio.

En la osteoporosis primaria, la calcemia y la fosfatemia son normales. La calciuria con frecuencia es también normal, pero no resulta excepcional encontrar cifras bajas, que son indicativo de una ingestión o una absorción intestinal de calcio deficientes. En ocasiones, esta eliminación de calcio es elevada, puesto que algunas formas de hipercalciuria se asocian a osteoporosis. La fosfatasa alcalina es de igual manera normal. Los valores de otros marcadores de recambio óseo pueden encontrarse elevados en un porcentaje variable de los casos. El marcador más sensible es el CTX. Las concentraciones séricas de 25-(OH)-D y 1,25 (OH)₂D tienden a disminuir con la edad, y con

frecuencia se encuentran reducidos en pacientes ancianos con osteoporosis. Con la PTH ocurre lo contrario: tiende a aumentar con la edad y, con frecuencia, está incrementada en sujetos con osteoporosis senil.

Una calcemia elevada obliga a pensar en formas secundarias de osteoporosis (hiperparatiroidismo, mieloma).

1.5.2.- Exploración radiológica.

La valoración del grado de radiotransparencia tiene poco interés en el diagnóstico de la osteoporosis, por tener poca sensibilidad (solamente aumenta con disminuciones en la masa ósea de un 30-40%) y escasa reproducibilidad (varía con el grosor de las partes blandas y con la técnica radiológica -intensidad y voltaje-).

En las vértebras son cambios propios de la osteoporosis una reducción de la visibilidad de las trabéculas horizontales con aumento de la correspondiente a las verticales (vértebra en lluvia), el refuerzo de los platillos (que, junto con la menor densidad del cuerpo vertebral, determina la imagen denominada vértebra vacía) y un contorno quebrado (aunque sin lisis cortical, que es propia de procesos metastásicos o infecciosos). Cambios más avanzados son los nódulos de Schmorl o herniaciones del núcleo pulposo del disco en el cuerpo vertebral sub o suprayacente. En los huesos tubulares puede observarse un estrechamiento de la cortical.

No obstante, la principal aplicación de la radiología en el estudio de la osteoporosis se refiere a la detección de fracturas. Las de los huesos largos suelen ser evidentes y no merecen comentario. En cuanto a las vertebrales, se han sistematizado en tres tipos: acúñamiento (disminución de la altura de la porción anterior de la vértebra), biconcavidad (disminución de la porción central) y aplastamiento completo (disminución de la altura en toda su extensión). La deformidad en cuña es más propia de las vértebras intermedias de la región dorsal, y la biconcavidad (vértebra de pez o en diábolo), de las lumbares. En este caso, dada la morfología que adoptan los espacios intervertebrales, se habla de abombamiento de estos. El aplastamiento completo está más en relación con la intensidad del trastorno que con la localización de la vértebra. Para hablar de fractura vertebral se requiere que la pérdida de altura sobrepase unos valores mínimos, que suelen situarse en torno al 20-25% (grado I de Genant). Disminuciones del 25-40% se califican de grado II y superiores al 40% de grado III. La afectación vertebral de la columna osteoporótica es heterogénea, de manera que vértebras contiguas suelen tener grados de afección distintos. Las deformidades vertebrales osteoporóticas se deben estudiar en una proyección lateral.

1.5.3.- Densitometría.

A falta de procedimientos que midan la resistencia del hueso, en el estudio de la osteoporosis se recurre a la medición de su densidad mineral. Las técnicas disponibles se basan en la absorción de radiaciones ionizantes por el hueso (al aumentar la masa ósea, lo hace también la cantidad absorbida). La más difundida valora la densidad en columna y cadera, y se denomina DXA. Las técnicas que valoran la densidad en la muñeca o en el calcáneo tienen una fiabilidad menor. Existen además técnicas de tomografía computarizada, pero

son más caras y radian mucho más al paciente. Los resultados pueden expresarse en términos absolutos; sin embargo, dado que puede resultar algo farragosa su interpretación, se emplea el denominado índice T, que es la diferencia entre la densidad ósea del enfermo con la media de las personas jóvenes, cuantificada en desviaciones estándar (DE). Se denomina índice Z a la diferencia entre la densidad ósea del enfermo con la media de las personas de su misma edad y sexo, de nuevo cuantificado en DE. El uso de los ultrasonidos no es de clara eficacia.

1.5.4.- Gammagrafía ósea.

Encuentra su principal aplicación a la hora de diagnosticar fracturas que son difícilmente visibles en la radiografía (fracturas por insuficiencia en la rama del pubis).

1.5.5.- Biopsia ósea.

No es de interés en el diagnóstico o control, salvo cuando se quiere descartar una osteomalacia.

1.5.6.- Otras técnicas de imagen.

En este grupo de procedimientos diagnósticos vamos a destacar tres técnicas.

1.5.6.1 QTC (*Tomografía computarizada cuantitativa*).

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) es una técnica médica que mide la densidad mineral ósea (DMO) utilizando un escáner de tomografía computarizada (TC) de rayos X estándar con un estándar de calibración para convertir las unidades Hounsfield (HU) de la imagen de TC en valores de densidad mineral ósea. Las tomografías computarizadas cuantitativas se utilizan principalmente para evaluar la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera. Por lo general, se usa hidroxapatita de calcio (CaHAP) o fosfato de potasio (K_2HPO_4) como patrón de referencia a la hora de calibrarla.

1.5.6.2 TBS (*Trabecular bone score*).

La puntuación de hueso trabecular (TBS) es una herramienta analítica desarrollada recientemente que realiza mediciones novedosas de textura de nivel de gris en imágenes de absorciometría dual de rayos X de la columna lumbar (DXA) y, por lo tanto, captura información relacionada con la microarquitectura trabecular. Se ha demostrado que TBS tiene un valor predictivo alto para la fractura, independiente de las probabilidades de fractura calculadas utilizando el algoritmo FRAX. Aunque la TBS cambia con el tratamiento de la osteoporosis, el cambio es menor que en la DMO de la columna vertebral, y no está claro cómo el cambio en la TBS se relaciona con la reducción del riesgo de fracturas. TBS también puede tener un papel en la evaluación del riesgo de fractura en algunas causas de osteoporosis secundaria (por ejemplo, diabetes, hiperparatiroidismo y osteoporosis inducida por glucocorticoides) [2,3].

1.6 Diagnóstico.

1.6.1.- Diagnóstico positivo.

La OMS ha propuesto que para el diagnóstico de la osteoporosis se utilice un criterio densitométrico: la existencia de un valor de densidad ósea inferior al

propio de la media de las mujeres jóvenes de etnia blanca en 2,5 DE (igual o menor que $-2,5T$). Inicialmente, dicho criterio fue formulado sólo para su aplicación en mujeres posmenopáusicas de dicha raza, pero quienes lo definieron sostienen hoy que puede aplicarse también a varones y mujeres posmenopáusicas de otras etnias. No existe, sin embargo, un criterio claro para las mujeres premenopáusicas y los varones de edades equivalentes; se ha sugerido en estos casos un valor igual o inferior a $-2,0 Z$. La OMS ha propuesto también utilizar el término osteopenia para referirse a las situaciones correspondientes a valores de densidad ósea entre -1 y $-2,5 T$, y el de osteoporosis establecida para aquellas situaciones en las que la osteoporosis se acompañe de fractura.

Además de con el mencionado criterio densitométrico, la osteoporosis puede diagnosticarse cuando se desarrollan fracturas en ausencia tanto de traumatismos como de otras alteraciones óseas, que las justifiquen. Hablaremos en este último caso de fractura por fragilidad. Diversos datos van en contra de la naturaleza osteoporótica de una fractura:

- Datos clínicos: presencia de fiebre, signos de compresión neurológica o de dolor que no remite con el reposo o incluso se exacerba por la noche.
- Datos analíticos: presencia de anemia o VSG elevada (orientan más a tumor o infección); presencia de hipercalcemia y de fosfatasa alcalina altas (metástasis).
- Datos radiológicos: presencia de lisis cortical, localización de la fractura por encima de D4, lesión de los pedículos (vértebra tuerta) afección intensa de una vértebra aislada con buena conservación del resto de la columna, es decir, sin refuerzo de los platillos, bordes quebrados o nódulos de Schmorl.

Ante la duda es recomendable hacer un TAC, y en su caso, una gammagrafía ósea. No deben confundirse las deformidades vertebrales asociadas a fracturas osteoporóticas con las debidas a la enfermedad de Scheuerman.

1.6.2.- Diagnóstico diferencial.

La osteoporosis puede plantear el diagnóstico diferencial con la osteomalacia, en que, además de poder existir fracturas vertebrales, los valores densitométricos son de igual manera bajos. En la osteomalacia, la fosfatasa alcalina está elevada y suele haber hipocalcemia e hipofosfatemia, aunque de carácter discreto. Para llevar a cabo su diagnóstico diferencial puede precisarse de una biopsia ósea que evidencie el aumento de grosor del osteoide.

1.6.3.- Diagnóstico etiológico.

La anamnesis es de gran ayuda en la orientación del diagnóstico etiológico (edad, antecedentes de distintos tratamientos y enfermedades). De todas formas, en presencia de fracturas vertebrales, y una vez verificada su etiología osteoporótica, antes de asumir el diagnóstico de osteoporosis primaria deben descartarse sistemáticamente las formas secundarias tratables más frecuentes -hipertiroidismo (T_4 libre y TSH) y mieloma (proteinograma)-. En los varones debe descartarse un hipogonadismo mediante la determinación de la testosterona. En el caso de un paciente obeso, más aún si es joven o sufre de hipertensión, debe ser descartado el hipercortisolismo. Si existe hipercalcemia,

ha de valorarse un hiperparatiroidismo. En su caso puede llegar a ser necesario descartar la celiaquía.

1.6.4.- Sospecha diagnóstica. Indicaciones para la realización de densitometría.

La sospecha de osteoporosis ha de plantearse en dos situaciones: cuando se evidencian manifestaciones clínicas típicas de la patología y cuando se perciben factores de riesgo de esta.

Las manifestaciones son consecuencia de la presencia de fracturas. En el caso del síndrome de aplastamiento vertebral, ya se ha comentado que consisten en la disminución de la altura, cifosis y aproximación de las costillas a los ilíacos. Si se sospecha una fractura osteoporótica, ha de realizarse una radiografía para comprobar su existencia. Aunque la presencia de la fractura haya permitido sugerir el diagnóstico de osteoporosis, es recomendable la realización de una densitometría para contar con un punto de referencia para la realización de valoraciones posteriores.

En relación con los factores de riesgo, como se ha visto, son numerosos, y no todos ellos justifican la realización de la densitometría. No existe consenso respecto a cuáles deben ser éstos. Está indicada en la menopausia precoz, el hipogonadismo, el tratamiento con glucocorticoides durante más de 3 meses (7,5 mg de prednisona/ día), el hiperparatiroidismo y el padecimiento de fracturas por fragilidad previas. En EE. UU. se aconseja además en las mujeres de más de 65 años. También se puede aconsejar la realización de la densitometría en personas con enfermedades de fuerte asociación con la osteoporosis, como la artritis reumatoide, la celiaquía o la cirrosis biliar primaria, entre otras. Los especialistas implicados en la atención de sujetos que padecen estas enfermedades deben ser conscientes de ello. La versión británica del FRAX incluye un análisis en el que se indica si está o no aconsejada la realización de una densitometría. En la versión española no se dispone del mismo. No obstante, a efectos prácticos puede ser de utilidad recurrir a esta información mediante el uso de la versión del Reino Unido.

1.6.5.- Estudio aconsejable en el paciente con osteoporosis.

Aunque, como se ha mencionado, las pruebas que pueden hacerse a un paciente con osteoporosis son muy numerosas, en la práctica no se necesita recurrir a todas ellas. Las que, en general, se considera conveniente realizar son las siguientes:

- Una determinación analítica consistente en un hemograma con VSG, perfil bioquímico (calcio con albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, función hepática), hormonas tiroideas, proteinograma. En la osteoporosis primaria deben ser normales. Su variación debe hacer pensar en otros procesos, como las formas secundarias de la enfermedad, procesos neoplásicos u osteomalacia. En el varón deben cuantificarse la testosterona y las hormonas gonadotropas. Hoy se considera que los pacientes con osteoporosis deben contar también con una determinación de 25-(OH)-D. Probablemente es recomendable determinar al menos un marcador de resorción (β -CTX), para valorar el efecto de los tratamientos antirresortivos. No debe determinarse la PTH

de forma sistemática. En caso de sospecha de Síndrome de Cushing o celiaquía deben realizarse los estudios pertinentes para descartarlos.

- La densitometría es útil no sólo para la confirmación diagnóstica, sino para conocer la magnitud e intensidad de la enfermedad.
- La radiografía lateral de columna es aconsejable incluso en ausencia de manifestaciones de fracturas vertebrales, puesto que permite identificar posibles fracturas asintomáticas.

1.7 Pronóstico.

La tendencia espontánea de la enfermedad es a empeorar, ya que con el envejecimiento la pérdida de masa ósea se incrementa. En los enfermos que ya han desarrollado fracturas es complicado saber si estas se repetirán y cuando, pero ha de tenerse en cuenta que su presencia aumenta el riesgo de nuevas fracturas en 2-4 veces, o más si son múltiples.

Clínicamente, la osteoporosis puede evolucionar en episodios dolorosos aislados (coincidiendo con las fracturas) o con un dolor crónico que puede o no experimentar exacerbaciones.

El pronóstico en cuanto a la supervivencia depende de varios factores. En primer lugar, las fracturas pueden aumentar la mortalidad por sí mismas, principalmente en el caso de las de cadera, que pueden complicarse con procesos respiratorios y cardiovasculares. Independientemente de las fracturas, en las personas con disminución de la masa ósea también está aumentada la mortalidad, sin que se conozcan las razones exactamente. En parte se puede deber a que la osteoporosis sea un marcador de mala salud, pero es llamativo que se ha encontrado una asociación positiva entre los marcadores de resorción y la tasa de mortalidad.

2.- Patogenia. Remodelación ósea.

Comenzaremos este apartado comentando con detalle el mecanismo de la remodelación ósea, con una consideración especial del osteoclasto y el sistema RANKL-OPG para después tratar la patogenia general de la enfermedad.

2.1.- Mecanismo de la remodelación ósea.

La remodelación ósea es un proceso que consiste en la resorción de una cantidad determinada de hueso, la cual se lleva a cabo por los osteoclastos, y de la subsiguiente formación de la matriz osteoide por los osteoblastos y su final mineralización. Este proceso se lleva a cabo en pequeñas zonas de la cortical o de la superficie trabecular, llamadas “unidades de remodelación ósea. Al final de este apartado haremos un comentario acerca del modelado ósea que es el evento que permite tanto el crecimiento como el cambio de forma de los huesos sin que ocurran secuencialmente el proceso de resorción y posterior formación ósea [4].

2.1.1.- Células implicadas en la remodelación ósea.

Comenzaremos este punto haciendo un breve resumen de las características principales de los tres tipos celulares implicados en este fenómeno: el osteoblasto, el osteocito y el osteoclasto [5].

- **Osteoblasto:** Se trata de las células responsables de la formación ósea. Se originan a partir de los progenitores mesenquimales que se hayan en el estroma conjuntivo de la médula ósea, endostio, periostio y pericitos perivascuales, de los que a su vez descienden los condrocitos, células musculares y los adipocitos. Morfológicamente es una célula grande (20-30µm), de forma poliédrica, con citoplasma basófilo y aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso de tamaño importante. Emite procesos citoplasmáticos hacia la matriz que le permite comunicarse con la red de osteocitos y osteoblastos vecinos, la proteína principal de estas comunicaciones intercelulares, y en particular de la estirpe osteoblástica es la alfa-1 proteína/conexina 43 (Cx43). En la diferenciación osteoblástica hay dos factores esenciales para establecer el fenotipo osteoblástico y que son RUNX2 y el factor de transcripción Sp7 (de hecho, en ratones se ha demostrado que la falta de uno de estos dos o de los dos a la vez provoca una falta de mineralización ósea y muerte perinatal). RUNX2 regula la diferenciación osteoblástica por medio de unas pocas vías, incluyendo las activadas por las Wnts (de esta vía hablaremos con más detalle en el siguiente apartado) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), así como la diferenciación y supervivencia de los osteoblastos inducida por integrinas y por el receptor de PTH. Respecto a la función de los osteoblastos, hoy en día se sabe que: 1.- sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso 2.- dirigen la posición de las fibrillas de la matriz extracelular 3.- contribuyen a la mineralización de la sustancia osteoide, gracias a la acción de la fosfatasa alcalina y de la osteocalcina, dos enzimas que expresa el osteoblasto y nos sirven como marcadores del ritmo de formación ósea 4.- participan en la resorción llevada a cabo por los osteoclastos mediante la síntesis de citoquinas específicas 5.- sintetizan factores de crecimiento. Su vida media es de 1-10 semanas, posteriormente desaparecen por apoptosis (alrededor de un 60-80% de los osteoblastos tras completar el proceso de formación ósea), transformación en células limitantes o de revestimiento (bone lining cells) o en osteocitos (15%).
- **Osteocito:** se trata de células que previamente fueron osteoblastos y progresivamente se van enterrando durante el proceso de formación ósea y que a su vez se distribuyen de manera regular por toda la matriz ósea mineralizada. Son las células más abundantes del hueso, comprendiendo más del 90% de las células tanto de la matriz, como de la superficie ósea. En cuanto a su morfología los cuerpos de los osteocitos se encuentran en lagunas óseas y extienden procesos citoplasmáticos a lo largo de los canalículos que perforan la matriz ósea. Las proyecciones de osteocitos vecinos establecen comunicación entre ellas mediante los canalículos situados entre las lagunas. El sistema laguno-canalicular permite también el transporte de proteínas que se producen y secretan por los propios osteocitos y que ejercen su acción en células tanto de la superficie como de la médula ósea. Los osteocitos se presentan distribuidos de manera uniforme en todo el hueso y por un tiempo muy superior a osteoblastos y osteoclastos. Son el núcleo del sincitio funcional que se extiende desde la matriz ósea mineralizada hacia la superficie ósea, la médula ósea y que incluso

alcanza los vasos sanguíneos. Su localización estratégica les permite detectar cambios mecánicos (tanto por la presión como por el flujo de líquido), así como los niveles de elementos circulantes como iones u hormonas, también les permite amplificar las señales como forma de adaptación del esqueleto ante cambios en el ambiente.

En respuesta a señales tanto hormonales como mecánicas secretan factores como OPG, RANKL y esclerostina que influyen en las otras células óseas por mecanismos autocrinos o paracrino, y hormonas como FGF23, que afecta a otros tejidos con un efecto endocrino. Los osteocitos detectan microdaños producidos por fatiga y se lo señalizan a los osteoclastos para inducir la remodelación ósea del hueso dañado. También responden a cambios en la carga mecánica induciendo cambios locales en la masa ósea mediante el proceso de modelado del que luego hablaremos. Incluso detectan alteraciones en el nivel de hormonas circulantes y responden cambiando la proporción entre formación y resorción ósea.

Los osteocitos expresan la mayor parte de los genes que expresan los osteoblastos, incluyendo los factores de transcripción específicos del osteoblasto y proteínas, aunque los niveles de expresión pueden variar notablemente. De esta forma, la expresión de ALP y colágeno tipo I es menor, mientras que la expresión de osteocalcina es más alta en osteocitos. Los osteocitos son más ricos que los osteoblastos en proteínas relacionadas con la mineralización y el metabolismo del fósforo, incluyendo la endopeptidasa neutral reguladora del fósforo (PEX), fosfoproteína 1 acidificadora de la matriz de la dentina (DMP-1) y la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (MEPE) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Los osteocitos también expresan altos niveles del inhibidor de la formación ósea relacionado con la proteína Dickkopf-1 (Dkk-1) y el gen SOST (que codifica el antagonista de Wnt y osteoformador, esclerostina), el cual se expresa en los osteocitos, pero no en los osteoblastos.

- **Osteoclasto:** es la célula encargada de la resorción ósea. Se trata de una célula de gran tamaño (100 μm), multinucleada, rica en mitocondrias y en vacuolas. Esta célula contiene fosfatasa alcalina tartrato resistente (TRAP), que permite la desfosforilación de las proteínas, cuya actividad es aprovechada para su identificación, tanto in vivo como in vitro. A su vez cuenta también con receptores para la calcitonina. Tiene su origen en las células madre hematopoyéticas medulares conocidas como “Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos y Macrófagos” (CFU-GM), precursoras de macrófagos y monocitos.

Los osteoclastos tienen dos especializaciones en sus membranas: un ribete en cepillo, que es donde tiene lugar la resorción y una zona clara, rica en microfilamentos, con integrinas que sirven de anclaje a la matriz. Para ello, los osteoclastos se movilizan hacia la zona a resorber y, seguidamente, se adhieren a la superficie ósea mediante las integrinas que sellan los bordes delimitando en su interior la zona del ribete en cepillo. La integrina del osteoclasto, en particular $\alpha\text{v}\beta3$, es capaz de reconocer la secuencia de aminoácidos Arg-Gly-Asp existente en la estructura del colágeno y otras proteínas formadoras de la matriz osteoide. En la zona del ribete el pH es claramente ácido, puesto que

secretan ácidos (H⁺) generados por la anhidrasa carbónica II y se secretan también enzimas proteolíticas entre las que destacan las colagenasas, metaloproteasas, catepsina K, glucuronidasa, etc., que van a dar origen a la resorción del tejido óseo a través de la solubilización de la matriz orgánica en primera instancia, y de la mineral posteriormente. En referencia a la osteoclastogénesis en la actualidad se sabe que los osteoblastos juegan un papel preponderante en la formación de osteoclastos. De esta manera, el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos es requerido en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células multinucleadas, posteriormente como veremos en el siguiente apartado también es requerida otra sustancia: el RANKL. Los conocimientos que se tienen hoy en día acerca de la regulación de la osteoclastogénesis se basan principalmente en la existencia de 3 moléculas clave en el proceso: OPG (osteoprotegerina, que es sintetizada por los osteoblastos y sus predecesores, los pre-osteoblastos), RANKL (ligando situado en la superficie de osteoblastos y pre-osteoblastos) y RANK (receptor del anterior ligando y que se sitúa en la membrana de osteoclastos y pre-osteoclastos. Este sistema lo detallaremos a continuación.



2.1.2.- Sistema RANK-RANKL-OPG.

Antes de comenzar con las fases del proceso de la remodelación ósea, merece la pena detenerse a explicar con más detalle el sistema RANK-RANKL-OPG mediante el cual se regula la remodelación ósea.

La misión de este sistema es la coordinar la interacción entre los miembros de la unidad básica de remodelación ósea; induce la diferenciación y activación de osteoblastos u osteoclastos, equilibrando de esta forma el ciclo de remodelación entre formación y resorción [7].

El receptor RANK es una proteína transmembrana clasificada como un receptor homotrimérico de tipo I, conformada por 616 aminoácidos. Pertenece a la superfamilia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF). Se expresa en la membrana de los osteoclastos y pre-osteoclastos; también está presente en la superficie de linfocitos B y T, fibroblastos y células dendríticas. El ligando RANKL es una proteína transmembrana expresada por osteoblastos, pre-osteoblastos y células mesenquimales, es homotrimérica y se compone de 317 aminoácidos. Pertenece a la superfamilia del TNF. La OPG (osteoprotegerina), conocida como factor inhibidor de la diferenciación osteoclástica,

es una proteína homodímera de 401 aminoácidos secretada por los osteoblastos y células estromales de la médula ósea.

Desde principios de la década de 1990, incluso antes del descubrimiento y la clonación de RANKL y OPG, la opinión ampliamente aceptada era que las células estromales y los osteoblastos eran los principales productores de un factor activador de osteoclastos y, por lo tanto, los principales actores en la orquestación de la resorción ósea. Esta visión fue cuestionada recientemente por dos informes simultáneos de que RANKL es más de 10 veces mayor en osteocitos, en comparación con los osteoblastos, y que la delección específica de osteocitos de RANKL es suficiente para causar un fenotipo osteopetrósico. Al igual que RANKL, se pensó durante mucho tiempo que OPG era producido principalmente por osteoblastos. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los osteocitos expresan altos niveles de OPG, comparables a los detectados en los osteoblastos. Además, la expresión de OPG puede regularse mediante la activación de la señal de Wnt.

La unión de RANKL con su receptor RANK favorece la activación de la vía de señalización intracelular NFkB y, como resultado, genera la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros, facilitando de esta manera la resorción ósea. La OPG presenta una actividad de protección del tejido óseo debido a su función de “receptor señuelo” de RANKL, evitando de esta manera su unión natural con RANK e inhibiendo la diferenciación osteoclástica antes mencionada.

Los ratones con deficiencia global de RANK y RANKL, así como los ratones transgénicos que expresan altos niveles de OPG, comparten un fenotipo muy similar, caracterizado por una osteopetrosis severa debido a la falta de osteoclastos. Por otro lado, los ratones deficientes en un OPG desarrollan osteopenia debido al aumento de la actividad y el número de osteoclastos.

El sistema RANK-RANKL-OPG funciona como un regulador de la proporción formación/resorción ósea. Se cree que la relación RANKL: OPG es el determinante crítico de la resorción ósea.

2.1.3.- Vía de señalización Wnt.

Las Wnt son una familia de proteínas secretadas que participan en la regulación de la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis y, a través de estos mecanismos, juegan un papel clave en el desarrollo y la homeostasis de todo el organismo. Hay 19 miembros de la familia de ligandos Wnt humanos, que comparten aproximadamente el 35% de homología y tienen algunas funciones superpuestas y distintas [8].

La vía de señalización Wnt constituye un mecanismo fundamental en la regulación de la remodelación ósea, y es capaz de ejercer un control global sobre el osteoblasto, favoreciendo su crecimiento, diferenciación o en algunos casos su apoptosis. Uno de los componentes principales de esta vía es el complejo correceptor formado por una proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP5/6) y un receptor frizzled (FZD). Las FZD son proteínas de siete transmembranas, con una estructura similar a los receptores acoplados a proteínas G. Los receptores LRP5/6 contienen un gran dominio extracelular que se une a Wnts y un dominio intracelular requerido para la activación de la señalización. Las proteínas Wnt inducen la señalización intracelular al unirse a

uno o más de los 10 miembros de la familia de receptores frizzled (FZD), siendo de esta manera el ligando de este correceptor formado por FZD y LRP5/6 [9].

LRP4 es otro miembro de la familia de proteínas LRP con un papel en la homeostasis ósea. LRP4 se une a los antagonistas de Wnt- esclerostina y Wise- (de los que hablaremos a continuación), facilitando su función. A diferencia de LRP5/6, LRP4 funciona como un inhibidor de la señalización de Wnt.

Del mismo modo el descubrimiento de elementos antagonistas de la vía Wnt, como la esclerostina, ha permitido descubrir nuevas dianas terapéuticas que ejerzan un efecto anabólico en el tejido óseo, al mismo tiempo que no alteren su función biomecánica fisiológica.

Se han estudiado varias vías relacionadas con las proteínas Wnt, destacan entre ellas la vía canónica, que es en la que vamos a centrar nuestro estudio, por ser la mejor conocida y la que regula principalmente la formación ósea, y la vía no canónica, que solo mencionamos.

La vía canónica de señalización Wnt depende fundamentalmente de la estabilidad de la beta-catenina en el citoplasma del osteoblasto, y su posterior traslocación al núcleo, donde ejerce su actividad transcripcional para promover la diferenciación del osteoblasto. En la ausencia de proteínas de la familia Wnt, la beta-catenina es fosforilada por diferentes quinasas (fundamentalmente la glucógeno-sintetasa-kinasa o GSK3 β , pero también de la CK1) y degradada en el proteosoma. La unión de Wnt al complejo correceptor FZD-LRP5/6 da lugar a la inhibición de GSK3 β , impidiendo así la fosforilación y consiguiente degradación de la beta-catenina, lo que provoca una acumulación de esta en el citoplasma del osteoblasto. Una vez conseguida una cierta cantidad de beta-catenina, esta es transportada al núcleo, donde se asocia con los factores de transcripción TCF/LEF para regular la expresión de los genes correspondientes. La importancia de la vía canónica de señalización Wnt en el control de la masa ósea fue establecida mediante la identificación de mutaciones en el gen del correceptor LRP5 que induce el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (OPPG) o la entidad hereditaria conocida como síndrome de masa ósea elevada (HBM, *high bone mass*). El síndrome OPPG es un trastorno poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, que afecta al tejido óseo y el sistema ocular.

Los osteoblastos son las dianas celulares principales de la vía Wnt: la beta-catenina es esencial para determinar si los progenitores mesenquimales se derivan hacia el linaje osteoblástico o no, indicando que la vía de señalización Wnt puede afectar al papel final ejercido por el osteoblasto. Un mecanismo adicional por el cual Wnt puede regular la función del osteoblasto es mediante el bloqueo de la adipogénesis, puesto que puede inhibir factores de transcripción adipogénica, aunque no se ha objetivado firmemente una conexión directa e inversa entre los mecanismos que interfieren en estas dos líneas mesenquimales.

Tomando todo esto en conjunto, podemos deducir que la vía canónica Wnt controla los osteoblastos a diferentes niveles: diferenciación, proliferación y función final. Basándonos en los datos disponibles en la actualidad, también se puede concluir que la vía canónica Wnt no regula al osteoclasto, pero si que hay

alguna evidencia de que Wnt incrementa la expresión de OPG en el osteoblasto y células del estroma, y esto da lugar a la inhibición en la diferenciación del osteoclasto por la interacción con RANKL, por lo que indirectamente también tiene un efecto antiresortivo.

La esclerostina es un antagonista de esta vía Wnt capaz de unirse a las BMP, inhibir su acción y, como consecuencia, anular la diferenciación o función de los osteoblastos promovida por ellas. Varios estudios han demostrado claramente que la esclerostina interactúa con LRP5 y LRP6 para inhibir la vía canónica de señalización Wnt. Por ello los agentes terapéuticos que sean capaces de alterar la capacidad de la esclerostina de unirse a LRP5 podrían imitar el fenotipo de la entidad HBM (masa ósea elevada hereditaria) y por tanto favorecer la formación ósea en pacientes con osteoporosis. La esclerostina se expresa exclusivamente en osteocitos, y se piensa que estas células, enclavadas en la matriz ósea, son las principales mecanosensoras del hueso, participando en la regulación de la formación de hueso y determinación de la masa ósea. La expresión local de esclerostina disminuye en la presencia de cargas mecánicas y bajo tratamiento farmacológico con PTH, posiblemente para reducir la inhibición sobre la vía Wnt e inducir la formación de hueso. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales neutralizantes de esclerostina (scl-Ab), esto es un acercamiento muy prometedor al desarrollo de fármacos neutralizantes de esta proteína y por tanto para tratar enfermedades que se benefician del incremento de masa ósea como es nuestro caso, el de la osteoporosis.

Han sido descubiertas otras proteínas neutralizadoras de la vía señalizadora Wnt. Destacamos a parte de la esclerostina ya explicada, el caso de DKK1. Ésta es capaz de unirse a otra familia de receptores transmembrana conocida como proteínas Kremen, aunque su función inhibitoria la ejercen uniéndose al receptor LRP5/6. Esta unión antes mencionada inhibe la vía canónica mediante la reducción del número de receptores LRP disponibles. Estudios sobre esta proteína han llevado a que sea también usada como una potencial diana terapéutica a la hora de investigar fármacos osteoformadores para paliar enfermedades como la osteoporosis y el mieloma. Wise se une a LRP5/6 y evita que se una Wnt y por tanto inhibe su señal. También interactúa con LRP4, y mutaciones en los genes que codifican estas proteínas provocan fallos en desarrollo normal principalmente de los dientes.

2.1.4 Modelado óseo.

El modelado óseo se define como la formación de hueso por osteoblastos o la resorción de hueso por osteoclastos en una superficie dada. Esto contrasta con la remodelación ósea, en la cual la actividad de osteoblastos y osteoclastos ocurre secuencialmente de manera acoplada en una superficie ósea dada. El modelado por osteoblastos se llama modelado de formación, mientras que el modelado por osteoclastos se llama modelado resortivo. La función principal del modelado óseo es aumentar la masa ósea o alterar la forma del hueso. La formación y la resorción ósea en el modelado ocurren en lugares distintos del hueso, aunque se producen de manera simultánea. Por tanto, deben coordinarse perfectamente para dar la forma deseada al hueso. El modelado siempre ocurre en una superficie ósea preexistente, por lo que las etapas iniciales de la osificación intramembranosa y endocondral no se consideran modelado. La señal principal para el modelado óseo es la tensión del tejido local. Si las cifras

de tensión tisular locales superan un cierto umbral, se inicia el modelado de la formación para agregar una nueva matriz ósea. Si las tensiones son bajas, se estimula el modelado resorptivo y se extrae el hueso.

2.2.- Patogenia general de la Osteoporosis

Una vez han sido aclarados los mecanismos de remodelación ósea detallando las principales vías implicadas en el proceso podemos desentrañar la propia patogenia de la enfermedad que ocupa el trabajo.

Ya ha sido mencionado que las manifestaciones de la osteoporosis son las que se derivan de las fracturas. Es importante, por ello, distinguir dos apartados: patogenia de la osteoporosis propiamente dicha y patogenia de las fracturas.

2.2.1.- Patogenia de la Osteoporosis propiamente dicha.

El hueso está en continua renovación merced a la acción de las unidades de remodelación, constituidas por osteoclastos y osteoblastos, los primeros destruyen minúsculas porciones de hueso que restituyen los segundos. Para que la masa ósea no decrezca, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos ha de ser igual a la destruida por los osteoclastos. Si es menor, es cuando se produce un balance negativo. Sin balance negativo no hay disminución de la masa ósea ni consecuentemente osteoporosis. En todas las personas se establece desde la cuarta década de la vida un cierto nivel de balance negativo, relacionado con la disminución de la función osteoblástica.

Un segundo factor patogénico es el incremento del recambio óseo, término que hace referencia al aumento de actividad y, sobre todo, en pérdidas óseas cuando las unidades se encuentran en balance negativo.

Las consecuencias derivadas de estas pérdidas óseas son distintas en el hueso trabecular y en el cortical. En el primero, las trabéculas llegan a perforarse, por lo que su conectividad disminuye; además, en las trabéculas conservadas, las cavidades labradas por los osteoclastos suponen la creación de puntos concentradores de tensión. Respecto al cortical, en su superficie interna (endostio) tiene unidades de remodelación similares a las del hueso trabecular, cuyo balance negativo supone un adelgazamiento cortical. Por otro lado, en la profundidad de la cortical se encuentran los sistemas de Havers, cuya renovación, cuando se encuentran en balance negativo, se traduce en la sustitución de los sistemas antiguos por otros con un menor número de láminas (lo que se describe como un aumento de la porosidad). La depleción de estrógenos propia de la menopausia es la causa más típica de aumento del recambio. Parece que también la senectud se acompaña de un fenómeno similar en el que se ha implicado al sistema vitamina D/PTH. Con el envejecimiento se establece una disminución en la síntesis del 1,25(OH)₂D en el riñón, lo que disminuye la absorción intestinal de calcio, y en respuesta a ello, aumenta la secreción de PTH, que estimula a los osteoclastos. Este proceso se ve potenciado por diversos factores (ingesta pobre de calcio; escasa exposición al sol, con el subsecuente déficit de vitamina D; disminución del filtrado glomerular, con elevación de la PTH). Se considera que el aumento de recambio producido en la posmenopausia afecta fundamentalmente al hueso trabecular, mientras que el producido por el envejecimiento repercute sobre ambos tipos de hueso. Se acepta que lo primero predispone a la fractura vertebral, y lo segundo al de

cadera. A la pérdida de masa ósea propia del envejecimiento pueden colaborar otros mecanismos como el descenso de IGF-I.

Muchos de los fenómenos descritos hasta ahora son comunes a la mayoría de las personas. Sin embargo, sólo algunas personas desarrollan la patología. Los motivos no son del todo conocidos, pero seguramente consisten en que tanto el valor máximo de masa ósea alcanzado al final del desarrollo, como el impacto de la menopausia y del envejecimiento, pueden variar en su intensidad de unos individuos a otros. Por otro lado, la coexistencia de factores concomitantes es variable entre unas personas y otras.

2.2.2.- Patogenia de las fracturas.

Las fracturas se producen por la interacción entre la resistencia ósea y la sobrecarga mecánica a la que se somete el esqueleto. En el caso de la osteoporosis la resistencia está disminuida, y, por tanto, no necesita que la sobrecarga sea tan intensa como en otras ocasiones sin la enfermedad (por eso se habla de fracturas patológicas). La sobrecarga mecánica cursa con frecuencia con la forma de caída simple (desde la posición de bipedestación con los pies a la altura del suelo). El 95% de las fracturas de cadera se ve precedido por una caída de estas características. Las caídas aumentan su incidencia con la edad y con el sexo femenino. Un 50% se relaciona con disfunciones orgánicas y el otro 50% con factores ambientales. En las fracturas vertebrales no existen necesariamente antecedentes de caídas, sino que la sobrecarga mecánica puede ser de otra índole (flexión forzada, levantamiento de peso). En los dos tercios de los casos se desarrollan de forma aparentemente espontánea.

No todos los individuos con el mismo valor de masa ósea presentan la misma incidencia de fracturas. Diversos factores condicionan esta variabilidad: diferencias de tipo cualitativo (geometría ósea, características del colágeno, etc.); diferencias en el grosor de las partes blandas (músculo y tejido adiposo conforman un almohadillado para el hueso que recubren y al que defienden de los efectos de los traumatismos); distinta tendencia a las caídas.

3.- Tratamiento de la Osteoporosis.

En este apartado hablaremos de las principales vías de tratamiento de esta enfermedad, hablando de los principales grupos de fármacos y prestando una especial atención al grupo de los bisfosfonatos y sobre todo al fármaco que centra nuestro trabajo, el denosumab.

Dividiremos las líneas de tratamiento en no farmacológico y farmacológico.

3.1.- Tratamiento no farmacológico.

Este apartado comprende las medidas generales de salud pública, que son aplicables a toda la población y que además presentan una mayor importancia en las mujeres con osteopenia u osteoporosis [10].

3.1.1.- Medidas nutricionales.

El calcio es un nutriente fundamental para el correcto desarrollo y crecimiento de un esqueleto sano. Se considera óptima una ingesta de 800-1000 mg/día en la infancia; 1200-1250 mg/día desde los 12 a los 24 años; y 1000 mg/día desde los 25 años hasta la menopausia o hasta que se cumplen 65 años y de 1500 mg/día

a partir de los 65 años. Se debe procurar que la ingesta de este nutriente se lleve a cabo a través de la alimentación, haciendo hincapié en la toma de productos lácteos que son los más ricos en calcio. Si hay imposibilidad para realizar esta ingesta mínima a través de la alimentación, se ha de recurrir a la suplementación. Hoy en día existen numerosos preparados de sales cálcicas, algunos incluso con vitamina D incorporada. La vitamina D es un metabolito imprescindible en el metabolismo óseo. En la mayoría de los casos una exposición solar correcta permite mantener óptimos sus niveles en sangre. En pacientes osteoporóticos, principalmente en los que presentan osteoporosis tipo senil y frecuentemente un hiperparatiroidismo secundario a la hipovitaminosis D, es aconsejable la administración de 800 UI de vitamina D diarias [11,12].

3.1.2.- Ejercicio físico.

No está del todo esclarecido cual es el tipo y la cantidad de ejercicio físico que más se adecúa al mantenimiento de una masa ósea normal. Lo que sí está probado es que evitar el sedentarismo y la realización de ejercicios aeróbicos que impliquen sobrecarga mecánica y contrarresistencia de intensidad moderada y de regular realización contribuye a mantener una buena masa ósea.

3.1.3.- Evitar hábitos tóxicos.

Hábitos como el abuso de crónico de alcohol y el tabaquismo ejercen un efecto notoriamente perjudicial tanto en el desarrollo de la masa ósea en las primeras etapas como posteriormente en su mantenimiento en la edad adulta.

3.1.4.- Evitar las caídas.

El riesgo de sufrir una caída aumenta conforme lo hace la edad, y la etiología más frecuente es la relacionada con demencias, alteraciones de la visión y accidentes cerebrovasculares. El mayor número de caídas tiene lugar en el ámbito doméstico. Por tanto, es evidente que la seguridad en el hogar junto con la modificación de factores intrínsecos y el control de la medicación que pueda afectar al equilibrio deben ser los dos pilares prioritarios.

3.2 Tratamiento farmacológico.

Comenzaremos este apartado destacando que no existen unas normas universales a la hora de iniciar el tratamiento farmacológico, si bien es cierto que en general se tiende a seguir los criterios emitidos por la NOF (National Osteoporosis Foundation). La guía emitida por esta sociedad refleja 3 criterios:

- Pacientes con fracturas de cadera o de vértebras (clínicas o asintomáticas).
- Pacientes con T-score < -2,5 en el cuello del fémur, cadera total y la columna lumbar medido a través de la DXA.
- Mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con baja masa ósea (rango de osteopenia) medida mediante DXA y con una probabilidad de fractura en 10 años >3% o una probabilidad de una fractura mayor relacionada con la osteoporosis en 10 años de >20%, basado en el modelo de riesgo absoluto de fractura de la Organización Mundial de la Salud, adaptado a los Estados unidos (Fracture Risk Algorithm- FRAX-).

Es importante clasificar los fármacos de la osteoporosis en los dos grandes grupos que los dividen: antirresortivos (inhiben mediante distintas vías el proceso

de resorción ósea) y osteoformadores (estimulan la síntesis de nueva matriz ósea) [13].

3.2.1.- Antirresortivos.

3.2.1.1.- Bisfosfonatos.

Se trata de los fármacos de primera elección salvo contraindicaciones. Son potentes agentes antirresortivos cuya acción se ejerce inhibiendo la resorción ósea mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos [14]. Tras su administración, se unen rápidamente a la superficie del hueso mineral, y durante el proceso de resorción se introducen en los osteoclastos, inhibiendo su actividad de dos formas, en función de si contienen el átomo de nitrógeno en su estructura o si carecen de él. Los más antiguos y menos potentes como el etidronato y el clodronato, son captados por los osteoclastos y convertidos en análogos tóxicos de ATP. Los más modernos y potentes actúan inhibiendo la farnesildifosfato sintasa, una enzima de la vía de síntesis de colesterol a partir del mevalonato, estos bifosfonatos contienen nitrógeno y suprimen indirectamente el proceso de geranil-geranilación de las proteínas, lo que a su vez inhibe la actividad osteoclástica. En general ambos grupos cuando empieza la resorción ósea están adheridos a la superficie del hueso y entonces son captados por el osteoclasto deteriorando su capacidad de formar el borde en cepillo, de adherirse a la superficie del hueso y de producir los protones y las enzimas lisosómicas necesarias para continuar con este proceso de resorción.

Generalmente son bien tolerados cuando se administran correctamente. Dada su baja biodisponibilidad, puesto que se absorben mal, y sus efectos irritantes sobre la mucosa digestiva tienen unas pautas de administración bastante concretas. Se deben administrar con un vaso de agua del grifo en ayunas y antes de la ingestión de los primeros fármacos, permaneciendo en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos tras la administración. Los efectos secundarios más habituales son los del tipo gastro-intestinal: dolor abdominal, náuseas, dispepsia y regurgitación ácida que puede provocar erosiones y úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágicas. Otro efecto importante que se ha asociado a la toma de bifosfonatos es la aparición en algunos sujetos de la osteonecrosis de mandíbula, es una complicación poco frecuente, pero hay que tenerla en cuenta a la hora de llevar a cabo procesos dentales mientras se están tomando estos fármacos. También se asocian a un incremento en el riesgo de padecer fracturas atípicas femorales, que suelen seguir un patrón radiológico específico, suelen ser frecuentemente bilaterales y asociadas a un uso prolongado de estos medicamentos (más de 5 años). Los bifosfonatos no han demostrado que su uso incremente la incidencia de episodios de tipo coronario [15].

A continuación, citaremos los principales bisfosfonatos hablando un poco de sus particularidades.

- Etidronato: fue el primer bisfosfonato comercializado para el tratamiento de la osteoporosis. Se administra de manera oral. Induce un aumento de la DMO tanto en la columna como en la cadera. Se administra en una dosis única de 400 mg/día, en ciclos de 2 semanas, que se repiten cada

3 meses. Su estudio pivotal fue el realizado por Storm et al. [16] en 1990, obteniéndose una reducción estadísticamente significativa del 56% ($p < 0,02$) en la aparición de nuevas fracturas vertebrales. Un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados de etidronato, realizado por Cranney et al. [17] sugiere una reducción en el riesgo de fractura vertebral, con un riesgo relativo de 0.63 (IC 95% 0.44-0.92), sin encontrarse efecto sobre las fracturas no vertebrales. Ya no se encuentra en las guías del tratamiento de la osteoporosis publicadas por la NOF [18].

- Alendronato: es el bisfosfonato más estudiado en el tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica. Su administración al igual que en el anterior se realiza de manera oral. Su administración se realiza de manera continua, bien en una dosis diaria de 10 mg, o bien en una dosis semanal única de 70 mg. Esta última resulta evidentemente más cómoda que la diaria y presenta una mejor tolerancia digestiva, siendo los efectos secundarios similares a los observados en los sujetos que reciben placebo. Su estudio pivotal fue el estudio FIT (Fracture Intervention Trial) [19] que se publicó en 1995 (fue de 3 años de duración) y en él se reveló que el 2,3% de las mujeres que tomaban alendronato sufrieron una nueva fractura vertebral clínica, frente al 5% del grupo de las mujeres con placebo, siendo el riesgo relativo igual a 0,45 (IC 95%: 0,27-0,72), es decir, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral se redujo a casi la mitad en las pacientes tratadas con alendronato al cabo de 3 años. La reducción en el riesgo de fractura vertebral se documentó también en el mismo meta-análisis de Cranney et al. [20] en el que se encuentra un riesgo relativo de fractura vertebral de 0.53 (IC 95% 0.43-0.65).
- Risedronato: fue aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en el año 2000. La dosis semanal de risedronato 35 mg es equivalente a la dosis diaria de 5 mg y su administración al igual que en los dos anteriores se realiza de manera oral. El estudio pivotal para el risedronato lo constituye el denominado Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment (VERT). Este estudio constó de dos ramas, una norteamericana (NA) [21] y otra europeo-australiana (EA) [22]. Se incluyeron mujeres con al menos dos fracturas o bien una fractura vertebral y baja masa ósea (T-score < -2). El tratamiento lo recibieron durante 3 años. Los datos mostraron una reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales demostrada por radiología morfométrica, que fue de un 41% en el VERT-NA y de un 49% en el VERT-EA ($p < 0,01$) [23].
- Pamidronato: al igual que etidronato, el pamidronato no está incluido dentro de las guías de tratamiento desarrolladas por la NOF ni en las guías europeas para el diagnóstico y manejo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Ha sido usado para pacientes que han presentado intolerancia gastrointestinal a bisfosfonatos administrados por vía oral, pero su eficacia en reducción de fracturas no ha sido bien establecida y ha sido desplazado actualmente por el ibandronato para uso en este tipo de pacientes. La efectividad de pamidronato ha sido estudiada en ensayos clínicos pequeños a dosis de 30 mg IV cada 3 meses demostrando estabilización o incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral. El estudio pivotal para el pamidronato

- Zoledronato: es el bisfosfonato de administración intravenosa más utilizado en la actualidad. Enlentece la degradación del hueso, aumentando la densidad de estos y disminuyendo la cantidad de calcio que los huesos liberan a la sangre y aumenta la DMO en cadera, columna y cuello del fémur. Su presentación es en una solución que se inyecta en la vena durante 15 minutos, esta administración se lleva a cabo una vez al año [24]. Su aplicación requiere de acudir al centro de salud o a un hospital para que su dispensación la realice un proveedor de atención médica. Efectos que suelen ocurrir tras su administración pueden ser fiebre, cuadro pseudogripal y dolores osteomusculares. Su ensayo clínico pivotal fue publicado en 2007 por Black et al. [25] en el que la variable principal es la incidencia de fracturas de cadera. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del fármaco en la reducción de fracturas “no vertebrales” (RRA = 3%). Respecto a la prevención de fracturas de cadera, se observan diferencias significativas (RRA = 1,1%) en comparación con el placebo. En la reducción de fracturas vertebrales refiere un riesgo relativo de padecerlas en la administración de zoledronato respecto a la administración de placebo de 0,3 (IC: 0,24-0,7).

3.2.1.2 Denosumab.

Es el fármaco que centra el tema de nuestro trabajo, por tanto, dedicaremos un apartado más amplio a su descripción, así como la de su mecanismo de acción, efectos y reacciones adversas. Los efectos derivados de su supresión los analizaremos en profundidad en el punto 4 del trabajo.

El denosumab es un medicamento que pertenece al grupo de los anticuerpos monoclonales. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que el acoplamiento del RANKL con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF- κ B, se produzca. Como consecuencia se provoca la reducción la formación, la actividad y la supervivencia de los osteoclastos [26,27].

Se trata de un fármaco que se presenta en forma de una solución para ser administrada en forma de inyección subcutánea, en la parte superior del brazo, de la cadera o en la zona del estómago. La inyección siempre se administra cada 6 meses, en una dosis de 60 mg. Habitualmente se indica la toma de suplementos de calcio y vitamina D mientras está activo el tratamiento con la inyección de denosumab, puesto que al frenar la resorción ósea no permite que el calcio abandone el hueso, con la subsecuente bajada de la calcemia. La falta de vitamina D produciría que el calcio no se absorbiera en el intestino acentuando la bajada de la calcemia.

Respecto a la farmacocinética del denosumab, podemos decir que no es lineal, sino que se observan 3 fases:

- Una absorción prolongada a los 5-21 días tras su administración.
- Una vida media prolongada, de hasta 32 días.
- Una fase terminal rápida cuando la concentración es inferior a los 1000 ng/ml.

Se ha estimado que el tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima del fármaco en el cuerpo es de 26 días.

El mecanismo de absorción, biodisponibilidad y distribución aún no está del todo esclarecido, sin embargo, hay una fuerte creencia de que es similar al del resto de anticuerpos monoclonales administrados por vía subcutánea; una absorción por vía linfática, un drenaje al sistema sanguíneo y una biodisponibilidad entre el 50 y el 100%. Su aclaramiento se realiza seguramente por el sistema reticuloendotelial, y no parece que sea excretado por vía renal.

La inyección de denosumab puede provocar algunos efectos secundarios, entre ellos podemos citar algunos más leves como: Picazón, enrojecimiento y sequedad de la piel, ampollas y descamación de la piel, dolor de espalda y brazos, náuseas, diarrea o en ocasiones estreñimiento y un pequeño dolor abdominal; y otros más severos como: rigidez muscular y espasmos, entumecimiento y hormigueo en dedos o alrededor de la boca, urticaria, sarpullido o picazón, e incluso fiebre en algunas ocasiones. También cabe destacar la aparición de infecciones cutáneas del tipo celulitis. A pesar de que estos efectos pueden aparecer con su administración, se trata de un fármaco con una seguridad muy alta.

Otro efecto secundario al que merece la pena prestar un poco más de atención es la osteonecrosis de mandíbula, al igual que ocurría con los bifosfonatos, este efecto puede aparecer tras infecciones o procedimientos quirúrgicos en la boca, y por tanto hay que tener especial cuidado con esto mientras dure el tratamiento con denosumab.

El estudio pivotal de este fármaco fue el estudio FREEDOM [28]. El objetivo principal fue valorar la eficacia de 60mg de denosumab subcutáneo cada 6 meses en la reducción de las fracturas vertebrales a los 36 meses. Los objetivos secundarios incluyeron el tiempo en que se produce la primera fractura no vertebral y de cadera. La reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales fue del 68% (2,3 vs 7,2%, $p<0,0001$), del 20% (6,5 vs 8,0%) en las fracturas no vertebrales y del 40% (0,7 vs 1,2%) en las de cadera.

En un estudio comparativo para evaluar la adherencia, preferencia y grado de satisfacción del tratamiento con denosumab 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses durante un año en comparación con el alendronato 70 mg de administración semanal, se demostró que la adherencia al tratamiento fue significativamente superior con la administración del denosumab. Los pacientes mostraron una mayor satisfacción con la frecuencia y vía de administración del fármaco.

[28]

| Table 2. Effect of Denosumab on the Risk of Fracture at 36 Months.* | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|------------------------------------|---|---------|
| Outcome | Denosumab no. (%) | Placebo no. (%) | Difference in Rates (95% CI) | Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI)† | P Value |
| Primary end point | | | | | |
| New vertebral fracture | 86 (2.3) | 264 (7.2) | 4.8 (3.9 to 5.8) | 0.32 (0.26 to 0.41) | <0.001 |
| Secondary end points | | | | | |
| Nonvertebral fracture‡ | 238 (6.5) | 293 (8.0) | 1.5 (0.3 to 2.7) | 0.80 (0.67 to 0.95) | 0.01 |
| Hip fracture | 26 (0.7) | 43 (1.2) | 0.3 (-0.1 to 0.7) | 0.60 (0.37 to 0.97) | 0.04 |
| Other fracture end points | | | | | |
| New clinical vertebral fracture | 29 (0.8) | 92 (2.6) | 1.7 (1.1 to 2.3) | 0.31 (0.20 to 0.47) | <0.001 |
| Multiple (≥2) new vertebral fractures | 23 (0.6) | 59 (1.6) | 1.0 (0.5 to 1.5) | 0.39 (0.24 to 0.63) | <0.001 |

* The percentages of new and multiple new vertebral fractures are calculated for 3702 subjects in the denosumab group and 3691 in the placebo group who underwent spinal radiography at baseline and during at least one visit after baseline. The percentages of nonvertebral, hip, and new clinical vertebral fractures are cumulative Kaplan–Meier estimates for 3902 subjects in the denosumab group and 3906 in the placebo group.

† Risk ratios are based on the Mantel–Haenszel method with adjustment for the age-stratification variable for vertebral fractures. Hazard ratios are based on the Cox proportional-hazards model with adjustment for the age-stratification variable for nonvertebral, hip, and clinical vertebral fractures.

‡ A total of 28 subjects (13 in the denosumab group and 15 in the placebo group) had nonvertebral fractures associated with severe trauma and were not included in the analysis.

3.2.1.3.- SERMs

Raloxifeno.

Se trata de un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM). Los fármacos del grupo SERM constituyen una familia de fármacos no hormonales, ni derivados hormonales, que se unen a los receptores estrogénicos alfa y beta, reproduciendo los efectos de los estrógenos en el hueso y el sistema cardiovascular y a su vez bloquean los efectos del estrógeno en la mama y el útero. Ha demostrado ser eficaz en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas, sin embargo, en este caso la reducción en las fracturas no vertebrales no está demostrada.

Los efectos secundarios más frecuentes son los sofocos, los calambres en miembros inferiores y edemas periféricos; y el más grave y a la vez el menos frecuente, que es la enfermedad tromboembólica venosa. Por lo que está contraindicado en personas con un elevado riesgo de enfermedad tromboembólica, en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino no filiado y ante una clínica del climaterio muy intensa.

El estudio pivotal del raloxifeno fue el estudio MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation). [29] En este estudio se encontró un aumento en la

densidad mineral ósea de 2.6% en columna y 2.1% en cuello femoral a 3 años comparado con placebo ($p < 0.001$). Adicionalmente, se encontró una reducción en el riesgo de fractura de columna en pacientes con fractura vertebral preexistente (reducción del 50%) y en pacientes sin antecedente de fractura vertebral (reducción del 30%), pero este efecto no se demostró para fracturas no vertebrales.

Bazedoxifeno

Bazedoxifeno es un nuevo fármaco que pertenece al grupo de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos de tercera generación. Aprobado recientemente en la Unión Europea y en proceso de revisión reguladora en los Estados Unidos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, bazedoxifeno ha aparecido en el mercado como fármaco oral diario para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Su particularidad radica en su seguridad a nivel endometrial que le hace destacar sobre otros SERM [30]. Su estudio pivotal fue el de Silverman et al [31].

3.2.1.4.- *Terapia hormonal sustitutiva (THS).*

El uso de la THS con estrógenos solos, o bien combinados ha demostrado tener eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin embargo, por los riesgos que asocia solo se recomienda en caso de pacientes con osteoporosis y contraindicaciones para los demás grupos de fármacos. Los riesgos que engloba el uso de la THS, sobre todo si se da la combinación de estrógenos y gestágenos son: tromboembolismo, eventos cardiovasculares, deterioro cognitivo, alteraciones de la vesícula biliar, demencia y cáncer de mama, ovario y endometrio. En la THS que emplea solo los estrógenos, se ve un aumento en el sangrado vaginal irregular y el riesgo de cáncer de endometrio, y con cierto tipo de estrógenos (equinos) se constata un aumento significativo del riesgo de ictus.

Por todas estas razones ha de valorarse este tratamiento de manera individualizada, analizando cuidadosamente la relación riesgo-beneficio. Las principales pautas consisten en no dar a mujeres de más de 65 años, no realizar tratamientos de duración superior a los 5 años y no iniciar una pauta combinada de estrógenos y gestágenos hasta un año después de establecerse la menopausia.

3.2.1.5.- *Calcitonina.*

Se trata de una hormona que inhibe de forma reversible la actividad osteoclástica. Ha demostrado por vía intranasal su eficacia en la reducción del riesgo de aparición de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas. Presenta un efecto analgésico moderado ante el dolor de espalda asociado a la fractura vertebral, sin embargo, tampoco se recomienda su uso para esta indicación. Debido a sus múltiples efectos adversos solo se utiliza como última línea de tratamiento en caso de no disponer de otras opciones farmacológicas eficaces.

3.2.2.- Osteoformadores.

Se trata de fármacos de segunda línea, tras los antirresortivos. Hoy en día esta cuestión es ampliamente discutida. Cuando sólo se disponía de la teriparatida, su principal indicación era la osteoporosis intensa (2 o más fracturas vertebrales), principalmente por su coste y administración diaria. Desde la aparición del romosozumab que, como veremos es más barato y con mayor facilidad de administración, muchos autores se plantean que los osteoformadores podrían ser en general (salvo casos leves) los primeros en usarse. Después se continuaría con una terapia con antirresortivos que mantendrían la ganancia obtenida

3.2.2.1.- Teriparatida.

Se administra de manera subcutánea, con una inyección diaria. No se recomienda en mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas, ni en personas que hayan recibido tratamiento con radioterapia.

La administración intermitente de la teriparatida (fragmento 1-34 de la molécula de PTH), ha mostrado estimular la formación ósea dado un incremento en el número y actividad de los osteoblastos, llevando a un aumento de la masa ósea y una mejoría en la arquitectura del hueso trabecular y cortical

Es útil en la reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres postmenopáusicas, varones con osteoporosis y en casos de osteoporosis inducida por la toma de glucocorticoides. A su vez puede presentar un efecto analgésico, aunque no se recomienda su utilización bajo esta indicación. Su estudio pivotal llamado Fracture Prevention Trial [32] fue un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el que se incluyeron 1637 mujeres postmenopáusicas con antecedente de fractura vertebral y con T-score <-1.0 , quienes fueron aleatorizadas a recibir 20 ó 40 mg de teriparatida o placebo. El seguimiento se hizo a 19 meses, documentándose un aumento en la densidad mineral ósea de 9.7% y 13.7% en la columna lumbar y de 2.8% y 5.1% en el cuello femoral para los grupos de teriparatida 20 y 40 mg respectivamente, comparado con placebo ($p<0.001$). La incidencia de fracturas vertebrales se redujo en 65% y 67% y la de fracturas no vertebrales se redujo en 35% y 40% para los grupos de teriparatida 20 y 40 mg respectivamente, comparado con placebo. Se concluyó en este estudio que, aunque la dosis de 40 mg mostraba un mayor aumento en la densidad mineral ósea, el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales era similar para los dos grupos de intervención y la dosis de 40 mg mostró más efectos adversos, por lo que se prefiere la dosis de 20 mg/día, la cual es la dosificación estándar empleada actualmente para este medicamento

3.2.2.2.- Romosozumab.

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado, empleado para incentivar el desarrollo óseo, mediante la inhibición de la función de la esclerostina, que como recordaremos es un antagonista de la vía Wnt que promovía la diferenciación del osteoblasto. Este anticuerpo se trata del primer y único formador óseo con efecto dual: por un lado, estimula la formación ósea antagonizando la esclerostina, y por el otro lado, aunque en mucha menor medida, tiene un efecto antirresortivo, en conjunto lo convierten en un fármaco ideal para pacientes con un elevado riesgo de fracturas. El tratamiento con este medicamento supone una inyección subcutánea al mes durante un año, al ser la osteoporosis una patología crónica,

es necesario considerar el tratamiento con un agente antirresortivo posterior a la administración de la última dosis de romosozumab. Se ha comercializado bajo el nombre de Evenity™.

Para comprobar la eficacia de romosozumab se realizaron dos estudios pivotaes: el ARCH [33] (controlado con alendronato) y el FRAME [34] (controlado con placebo). Según el estudio FRAME, romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 12 (reducción del riesgo absoluto: 1,3% [IC del 95%: 0,79; 1,80], reducción del riesgo relativo: 73% [IC del 95%: 53; 84], valor de p ajustado <0,001), respecto al uso de placebo. Según el estudio ARCH, romosozumab redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 1,84% (IC del 95%: 0,51-2,17) hasta el mes 12 respecto al alendronato.

3.2.3.- Ranelato de estroncio.

Se trata de un fármaco de perfil dual, por un lado, aumenta la formación de hueso en cultivos de tejido óseo, y por otro lado reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de la resorción. Sin embargo, este efecto dual no se ha demostrado, y hoy en día se cree que es falso. No ha de administrarse cuando exista riesgo elevado de enfermedad tromboembólica y un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto. Es recomendable interrumpir el tratamiento ante la aparición de reacciones cutáneas por riesgo de aparición de síndrome de DRESS, que cursa con fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. Por todos estos efectos secundarios apenas se usa en la actualidad. Su estudio pivotal fue el estudio SOTI [35].

4.- Retirada del Denosumab

Este apartado es el que centra la parte esencial de nuestro trabajo. En él trataremos de desarrollar las principales consecuencias que se derivan de la suspensión del tratamiento con denosumab, revisando las series de casos, los estudios observacionales y los ensayos clínicos que se han publicado al respecto. Finalizaremos el trabajo señalando las conclusiones que creemos que pueden extraerse de todo lo anterior.

La duración óptima del tratamiento de la osteoporosis ha sido controvertida desde la introducción de los primeros fármacos eficaces, los bisfosfonatos, hace décadas. De hecho, el efecto antirresortivo de éstos puede persistir durante varios años después de detener la exposición a los medicamentos, debido a su fuerte afinidad con la hidroxiapatita. La duración del tratamiento se puede decidir en función de las características del paciente después de unos años de tratamiento, incluyendo la T-score del cuello femoral, cadera total y columna lumbar y los antecedentes de fracturas previas (la denominada estrategia dirigida por objetivos). Esto permite acotar mejor la denominada “zona de riesgo de fracturas”. Existen algunos pacientes que tras un período de 5 años con bisfosfonatos consiguen salir de la zona de riesgo de fracturas. En este grupo de pacientes introducimos el concepto de “vacaciones terapéuticas”, que consisten en el período que transcurre desde que se suspende el fármaco hasta que se vuelve a reintroducir [36]. Esta reintroducción se produce porque pasado un tiempo los pacientes vuelven a ingresar en la zona de riesgo de fracturas y precisan de nuevo del tratamiento. En los pacientes que, transcurrido este

período de 5 años, no salen de la zona de riesgo de fracturas se puede prolongar el tratamiento con bisfosfonatos hasta 10 años, con mejoría de las características antes mencionadas. Tiempos de tratamiento superiores a 10 años todavía suponen una gran incógnita y se precisará de realizar más estudios al respecto. Este concepto de vacaciones terapéuticas no debe aplicarse a medicamentos distintos de los bisfosfonatos, sin capacidad de adherencia al esqueleto, porque se espera que se reanude la pérdida ósea y el riesgo de fracturas. Por lo tanto, después de la suspensión de un tratamiento con teriparatida, estrógenos, raloxifeno, o el fármaco que más centra nuestro estudio, el denosumab, la densidad mineral ósea (DMO) disminuye y el riesgo de fractura puede aumentar.

Desde su introducción en 2010 en el mercado denosumab ha demostrado su eficacia respecto al aumento de la DMO y la disminución de los niveles de marcadores de resorción ósea cuando se llevaba a cabo un tratamiento en mujeres posmenopáusicas de 24 meses de duración. En medio de este contexto Bone et al. [37] publicó en 2011 un estudio cuyo objetivo era determinar los efectos de las inyecciones de denosumab respecto a las inyecciones de placebo en la DMO, y los MRO, una vez se producía la interrupción del fármaco tras los 24 meses de tratamiento. Para ello seleccionaron 256 mujeres posmenopáusicas con una edad media de 59 años y una T-score media en la columna lumbar de -1,61. De manera aleatoria, y con doble ciego, ciertas pacientes recibieron 4 inyecciones de 60 mg de denosumab cada 6 meses hasta completar los 24 meses de tratamiento activo mientras que las otras recibían inyecciones de placebo. Posteriormente se realizó su seguimiento durante 24 meses tras la interrupción de la terapia. En este seguimiento se medían los cambios porcentuales en la DMO y los MRO, y se evaluaba la seguridad. Solo el 87% de las pacientes completó el estudio.

Los resultados revelaron que las pacientes que habían sido tratadas con las inyecciones de denosumab experimentaban, al final del período de 24 meses de tratamiento, un crecimiento en la DMO (columna lumbar, 6,4%, cadera total, 3,6%) y un descenso en los MRO (telopéptido C-terminal sérico de colágeno tipo I, 63% y propéptido N-terminal de procólageno 1, 47%), respecto a las que habían recibido inyecciones de placebo. Después de la interrupción se apreció en ambos grupos un descenso de la DMO. Sin embargo, el grupo que había sido tratado con denosumab mantuvo unos niveles de DMO más elevados que los del grupo que había recibido placebo ($p \leq 0,05$). También se evidenció que tras los 24 meses de interrupción del tratamiento los niveles de DMO volvían a los niveles basales con los que las pacientes habían comenzado el estudio. El resultado más sorprendente extraído del estudio fue que en las pacientes que habían recibido tratamiento con denosumab, tras la interrupción, sufrían un incremento de los MRO por encima de los niveles basales, aunque posteriormente estos se normalizaban tras los 24 meses de interrupción. Este fenómeno que posteriormente se catalogaría de efecto rebote no ocurría en las pacientes que habían sido tratadas con placebo. Las tasas de eventos adversos ocurridos durante el período de interrupción de la terapia fueron similares entre los dos grupos.

Las conclusiones extraídas de este estudio se basaban en que los efectos beneficiosos de la terapia durante 24 meses con denosumab, (tanto a nivel de la DMO como de los MRO) se revertían tras otros 24 meses de interrupción del

tratamiento. Otra conclusión importante fue la constatación de que los MRO se elevaban por encima de los niveles basales cuando se producía la interrupción del denosumab. Este efecto rebote se estudiará con más detalle en posteriores ensayos puesto que puede ser una explicación a la aparición de los fenómenos adversos que después explicaremos.

A raíz de esta revelación sobre el aumento de los MRO, se realizó una primera valoración sobre si efectivamente se producía un mayor número de fracturas tras la interrupción del tratamiento con denosumab, puesto que este era el fenómeno más preocupante. Para ello se reconsideraron los datos de un ensayo fase II llevado a cabo en 2008 por Miller et al. [38] En él se seleccionaron 412 mujeres posmenopáusicas con un T-score de columna lumbar entre -1,8 y -4,0. Estas mujeres fueron aleatoriamente sometidas a 4 tratamientos diferentes. Un grupo se trató con inyecciones de denosumab cada 3 meses (30 mg), otro con inyecciones de denosumab cada 6 meses (60 mg), otro con alendronato semanal por vía oral y el último con placebo. Tras 24 meses los pacientes tratados con denosumab se dividían en 3 grupos: unos interrumpían la terapia, otros continuaban con ella otros 24 meses y los últimos la interrumpían durante 12 meses y posteriormente la reintroducían otros 12.

Los resultados obtenidos en este ensayo ratificaban en líneas generales los extraídos del estudio de Bone et al. [37] revelaban que los efectos de ganancia en DMO y de pérdida en MRO conseguidos durante el período de tratamiento activo se revertían completamente tras la interrupción, en un período aproximado de 24 meses. La conclusión más importante a la que se llegó tras esta reconsideración fue que las tasas de eventos adversos eran similares en los 4 grupos de tratamiento, y no mayores en los que habían sido previamente tratados con denosumab.

Sin embargo, fue en 2015 cuando se empezó a catalogar a las fracturas vertebrales como un fenómeno real asociado a la interrupción de la terapia con denosumab. Esta hipótesis fue sustentada por la comunicación de series de casos que revelaban este aumento de fracturas tras la suspensión.

Una serie importante de casos que apoyaba esta hipótesis fue la publicada en 2017 por Anastasilakis et al. [39] En ella, se recogían 24 casos (13 revisados de la literatura y 11 de sus propios centros), de pacientes que hubieran sufrido fracturas vertebrales tras la interrupción del denosumab. Las 24 pacientes experimentaron un total de 112 fracturas, que fueron analizadas. Se constató que las vértebras más afectadas de media fueron T12 y L1. Todas las fracturas ocurrieron entre los 8 y los 16 meses tras la última administración de denosumab. En 83% la terapia con denosumab era el primer tratamiento antiosteoporótico que recibían y el 33% tenía antecedentes de fracturas vertebrales previas. Pusieron el punto de corte de la duración de tratamiento con denosumab en 2 años, para dividir así a los pacientes.

Los resultados que obtuvieron fueron que los pacientes que habían sido sometidos a una terapia con denosumab ≤ 2 años de duración, sufrían menos fracturas vertebrales tras la interrupción que los tratados por > 2 años (RR ≤ 2 años: 3,2 RR > 2 años: 5,2 p= 0,05).

La conclusión principal de la revisión fue que las fracturas vertebrales sufridas por pacientes en interrupción del denosumab eran en su mayoría múltiples, y ocurrían meses después de la administración de la última dosis. Por tanto, resaltaron la importancia de no omitir dosis durante el período de tratamiento. Conclusiones secundarias fueron que la mayoría de las fracturas ocurrían en las últimas vértebras torácicas y las primeras lumbares y que la vertebroplastia no era una buena estrategia de tratamiento para estos pacientes.

Por otra parte, para profundizar en este tema, Tripto-Shkolnik et al. [40] realizaron una revisión publicada en 2019 para tratar de estimar el riesgo real de fractura tras la interrupción del denosumab. Para ello se utilizó la base de datos computarizada de una organización de salud ordenada por el estado norteamericano de 2,3 millones de miembros para detectar pacientes osteoporóticos que habían recibido al menos dos inyecciones de denosumab. La interrupción del tratamiento se definió como un intervalo posterior a la fecha de la siguiente inyección de 3 meses o más. Las fracturas fueron identificadas por un registro de osteoporosis y juzgadas individualmente por la revisión de un experto. Las fracturas que ocurrieron en el período de un año desde la interrupción y desde el segundo año de tratamiento en adelante para usuarios persistentes también fueron incluidas. Se consiguieron reunir 1500 pacientes que habían realizado la interrupción y 1610 usuarios persistentes.

Los resultados obtenidos en esta revisión fueron que el riesgo relativo de sufrir fracturas en general era superior en los pacientes que habían llevado a cabo la interrupción respecto a los usuarios persistentes (RR 3,2 IC 95%: 2,2-4,8). Del mismo modo también era superior el riesgo relativo de sufrir fracturas vertebrales aisladas (RR 4,7 IC 95%: 2,3-9,6) y de sufrir fracturas vertebrales múltiples (RR 14,6 IC 95%: 3,3-65,3).

La conclusión principal obtenida fue que los pacientes que interrumpen el tratamiento con denosumab tienen un riesgo de fractura considerablemente superior a los que mantienen el tratamiento, con especial atención al riesgo de padecimiento de fracturas múltiples. Estos hallazgos demostraron el especial cuidado que hay que tener en los pacientes en los que se lleva a cabo una interrupción en la terapia con denosumab.

Estudios y series de casos, como los comentados anteriormente, ratificaban la aparición de este fenómeno de incremento del riesgo de fracturas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con denosumab. Continuando con esta línea de investigación, Flórez et al. [41] publicaron en 2019 un estudio cuyo objetivo era analizar las características clínicas, los parámetros de metabolismo óseo y la evolución de un conjunto de pacientes que hubieran sufrido fracturas vertebrales tras la suspensión del denosumab. El estudio se llevó a cabo durante 28 meses e incluyó a 7 mujeres que habían presentado fracturas espontáneas tras la suspensión de la terapia con denosumab. Las pacientes habían recibido una terapia con denosumab de 38 meses de media de duración.

Los resultados obtenidos fueron que entre los 8 y los 20 primeros meses, tras la última dosis de denosumab administrada, las pacientes sufrieron una media de 5 fracturas vertebrales espontáneas cada una. Cinco de estas pacientes habían recibido tratamientos con bisfosfonatos previos a la terapia con denosumab. Tras

la aparición de las fracturas, todas reintrodujeron tratamiento antiosteoporótico, sin notificarse la aparición de más eventos adversos en el resto del estudio.

La conclusión principal extraída fue ratificar la aparición de fracturas vertebrales espontáneas en pacientes que habían interrumpido el denosumab. Por tanto, es un efecto que se ha de tener muy en cuenta por los especialistas cuando pautan esta suspensión. Otra conclusión que se obtuvo fue que, en series cortas, el tratamiento previo con bisfosfonatos no parecía ser un factor protector contra estos eventos adversos sucedidos durante la suspensión.

Posteriormente un análisis que parecía confirmar definitivamente este problema de las fracturas y sobre todo de la aparición de fracturas múltiples fue el análisis post hoc sobre el estudio FREEDOM y su extensión, realizado por Cummings et al. [42] Para realizar este análisis reunieron a 1001 pacientes que habían interrumpido el tratamiento con denosumab durante el estudio FREEDOM o su extensión y los compararon con pacientes que habían interrumpido la terapia con placebo. Estos pacientes fueron seguidos durante un período de 7 meses

Los resultados que obtuvieron fueron que la proporción de fracturas múltiples, dentro del total de fracturas sufridas, era claramente superior en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con denosumab (60,7%) que en los pacientes que habían interrumpido la terapia con placebo (38,7 %, ambas con una $p=0,049$). Las probabilidades de desarrollar fracturas múltiples tras la interrupción del denosumab eran 3,9 (IC 95%: 2,1-7,2) veces superiores en pacientes que hubieran sufrido fracturas previas, frente a pacientes que fuera su primer episodio de fracturas. La ratio de fracturas no vertebrales fue similar en los dos grupos de tratamiento.

Las conclusiones que se extrajeron del análisis confirmaron que el riesgo de sufrir fracturas, y particularmente fracturas múltiples, es superior en pacientes que han interrumpido el tratamiento con denosumab que en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento. También se apreció que el riesgo es superior en pacientes que tuvieran antecedentes de fracturas previas frente a los que no las habían sufrido.

Posteriormente Leder et al. [43] realizó un editorial en el que comentaba la importancia de este análisis post hoc que hemos comentado anteriormente. En él resume los principales hallazgos que ya hemos mencionado y resalta la diferencia en los efectos de la supresión del tratamiento con denosumab, frente a los efectos de la supresión de un tratamiento con bisfosfonatos. En estos últimos como comentamos al principio de este apartado la eficacia se mantiene durante un período de 3-5 años, dada su adherencia al esqueleto. Por tanto, resalta la importancia de no aplicar el concepto de vacaciones terapéuticas a pacientes en terapia con denosumab y añade que en ciertos pacientes que no consiguen salir del rango de riesgo de fracturas se puede mantener la terapia con este fármaco. Finalmente termina el editorial mencionando las nuevas líneas de investigación que se estaban desarrollando sobre la terapia de continuación tras la interrupción del denosumab.

Otra revisión de este análisis post hoc fue la realizada por Lamy et al. [44] La particularidad de esta revisión, más allá de describir los resultados ya

comentados previamente, fue que concluyeron que el período de 7 meses de seguimiento que se había hecho no era suficiente. Resaltaron la necesidad de añadir otros 9 meses de seguimiento para mejorar la calidad de los resultados, puesto que un porcentaje de entre el 25-33% de las fracturas no se habían recogido para las 327 mujeres que interrumpieron la terapia durante el ensayo FREEDOM. Estimaron que de las 678 mujeres que habían interrumpido la terapia durante la extensión del estudio FREEDOM habían quedado sin recoger entre el 66-75% de las fracturas. Estas cifras hacían necesaria la extensión del período de seguimiento a los 16 meses. Al final de estos 16 meses estimaron que el riesgo de fractura vertebral tras la interrupción quedaría cerca del 15%.

A raíz de esta revisión que acabamos de comentar, Lamy et al. [45] publicaron en 2019 un estudio cuyo objetivo era al mismo tiempo caracterizar de mejor manera el riesgo de fractura asociado a la interrupción del denosumab y sobre todo aportar soluciones para minimizar este riesgo que ya se conocía.

Los hallazgos que obtuvieron fueron en ausencia de una prescripción de bisfosfonatos tras la interrupción de denosumab, la frecuencia de fracturas vertebrales múltiples era muy elevada ($\geq 1/100$ y $<1/10$). En cinco series de casos recientes que revisaron, la media del número de fracturas vertebrales fue de 5 dentro del período de 7 a 20 meses (media de 11 meses) después de la última inyección de denosumab. La prescripción de bisfosfonatos antes de comenzar la terapia con el denosumab y/o después de suspenderlo podía reducir este riesgo. Sin embargo, pocas series de casos habían evaluado estas estrategias.

Las conclusiones que extrajeron de su estudio fueron que después de la segunda dosis de denosumab, había un efecto rebote significativo en el momento de la interrupción, que se manifestaba como una pérdida de DMO, y un aumento de los MRO y del riesgo de fracturas vertebrales múltiples. Para limitar este riesgo, se recomendó recetar un bisfosfonato potente cuando se suspendiera el denosumab. Se requería una monitorización cercana y regular biológica y clínica de los pacientes durante aproximadamente 2 años tras la suspensión. Sin embargo, hasta la fecha no existía una estrategia validada para la terapia de continuación.

Este efecto rebote que se había confirmado tras la interrupción en la terapia con denosumab también fue investigado en la interrupción de otros fármacos antiosteoporóticos que tampoco presentaran la adherencia al esqueleto característica de los bisfosfonatos. A propósito de esto Leder et al. [46] publicaron un estudio en 2017. Realizaron su trabajo como continuación al estudio DATA que investigaba los efectos antiosteoporóticos del tratamiento con denosumab y con teriparatida (osteofrmador).

Los resultados obtenidos fueron que, en las 22 mujeres que no recibieron terapia de seguimiento, la DMO del cuello femoral, la cadera total y la columna lumbar disminuyó en $-4,2 \pm 4,3\%$, $-4,5 \pm 3,6\%$ y $-10,0 \pm 5,4\%$, respectivamente, mientras que la DMO se mantuvo en aquellos que sí recibieron medicamentos antirresortivos de seguimiento (cambios en la DMO del cuello femoral, la cadera total y la columna lumbar de $-0,6 \pm 2,7\%$, $-0,8 \pm 3,1\%$, y $-1,2 \pm 4,7\%$, respectivamente, $p=0.001$ para todas las comparaciones entre grupos). Entre las mujeres no tratadas, la DMO del cuello femoral disminuyó más en aquellas que

interrumpieron la terapia con denosumab ($-5,8 \pm 4,0\%$) que en las que interrumpieron la terapia con teriparatida ($-0,8 \pm 2,6\%$, $P = 0,008$). La DMO total de la cadera total mostró un patrón similar., pero no la DMO de la columna lumbar.

Las conclusiones extraídas fueron que, las grandes ganancias obtenidas por teriparatida y denosumab en la DMO a lo largo de 4 años de la terapia en los estudios DATA y DATA-Switch se mantuvieron en pacientes que recibieron terapia de continuación inmediata con antirresortivos, pero no en los que no se tratan. Estos resultados demuestran las consecuencias negativas de retrasar la consolidación de la terapia de continuación en mujeres que han sido tratadas con estos medicamentos.

Para concluir este apartado resaltaremos de forma concisa las ideas clave que podemos extraer de la revisión de estos artículos.

- Se evidencia que los beneficios obtenidos en el aumento de DMO y disminución de los MRO durante el tratamiento activo con denosumab vuelven a los valores basales tras un período de alrededor de 2 años tras la suspensión. Esto ocurre de igual manera en otros antiosteoporóticos como la teriparatida.
- Los MRO experimentan un efecto rebote con la suspensión del tratamiento que los lleva a elevarse por encima de los niveles base durante unos meses antes de normalizarse. Esto puede ser la explicación a la siguiente idea clave.
- Se ha demostrado que el riesgo de fracturas de los pacientes en suspensión del tratamiento con denosumab es superior a los pacientes que no han recibido esta terapia.
- Es particularmente superior el riesgo de padecer fracturas múltiples en estos pacientes que en los que no han sido tratados con el fármaco.
- Todos estos hallazgos remarcan la importancia del manejo de los pacientes tras la interrupción de la terapia con denosumab, y este tema es el que desarrollaremos en el apartado final de nuestro trabajo.

5. Conducta a seguir tras la suspensión del Denosumab.

En este último apartado desarrollaremos las principales terapias de continuación que se están empleando para minimizar este riesgo de efectos adversos que se derivan de la interrupción del tratamiento con denosumab. Cabe destacar que el grueso de los ensayos clínicos y estudios realizados están orientados hacia la terapia de continuación con bisfosfonatos, bien de manera oral (alendronato) o de manera intravenosa (zoledronato). Esta última es la más investigada como veremos. Terminaremos el apartado con las conclusiones que creemos se pueden extraer de la revisión de los estudios comentados.

La primera terapia de continuación que se recomendó tras la interrupción del denosumab fue la administración de otro antirresortivo, fundamentalmente de bisfosfonatos. En 2017 se publicó una revisión realizada por Tsourdi et al. [47] Esta revisión fue impulsada por la European Calcified Tissue Society (ECTS),

que fue la que reunió al grupo de investigadores. Consistió en una revisión sistemática de la literatura preexistente sobre la interrupción del denosumab, para de este modo proporcionar soluciones al manejo posterior de esta situación.

Las conclusiones que extrajeron de esta revisión fueron que los médicos y los pacientes deben ser conscientes de este riesgo potencial de fracturas asociadas a la interrupción del denosumab. Según los datos disponibles, una reevaluación de la terapia debía realizarse después de 5 años de tratamiento con denosumab. Los pacientes considerados en alto riesgo de fractura debían continuar la terapia con denosumab por hasta 10 años o cambiarse a una alternativa de tratamiento antiosteoporótico. Para los pacientes con bajo riesgo, la decisión de suspender el denosumab podría tomarse después de 5 años, pero la terapia de continuación con bisfosfonatos debía considerarse para reducir o prevenir el efecto rebote que se produce en los MRO y que subsecuentemente aumenta el riesgo de fracturas. Sin embargo, dado que el régimen óptimo de administración de bisfosfonato post-denosumab era en ese momento desconocido, también se podía mantener el denosumab hasta que los resultados de los ensayos en curso estuvieran disponibles. En resumen, denosumab no debe suspenderse sin considerar un tratamiento alternativo, principalmente con bisfosfonatos, para prevenir rápida pérdida de DMO y el efecto rebote en los MRO que aumenta el riesgo de fractura vertebral.

La primera terapia de continuación que se propuso fue con una inyección de zoledronato tras la administración de la última dosis de denosumab. En 2017 Reid et al. [48] publicaron un estudio en el que pretendían analizar los efectos de esta administración de una única dosis de zoledronato en los pacientes que acababan de recibir la última inyección de denosumab antes de la suspensión. Para ello analizaron una serie de casos de 6 mujeres posmenopáusicas que habían recibido tratamiento con denosumab durante 7 años y a las que se les administró una única infusión de zoledronato (5 mg).

Los resultados que obtuvieron fueron que, durante el tratamiento con denosumab, la DMO en la columna lumbar aumentó en un 18,5% ($P = 0,006$), y la DMO de la cadera total en un 6,9% ($P = 0,03$). Tras la infusión de zoledronato las DMO se midieron entre 18 y 23 meses después, y hubo disminuciones significativas en cada sitio (p en columna lumbar = 0,043, p en cadera total = 0,005). La DMO de la columna lumbar se mantuvo significativamente por encima de la línea de base previa al tratamiento con denosumab (9,3%, $p = 0,003$), pero la DMO de la cadera total no fue significativamente diferente a los niveles al inicio. En el momento de las mediciones de DMO post-zoledronato, los niveles séricos de MRO estaban entre 39 y 60 Ig/L (media 52 Ig/L), lo que sugiere que el tratamiento de continuación con infusión única de zoledronato no inhibió adecuadamente el recambio óseo.

Los resultados extraídos de este estudio evidenciaban que con una única inyección de zoledronato no se conseguía minimizar de manera adecuada este efecto rebote, por tanto, se abrieron nuevas líneas de investigación destinadas, por una parte, a descubrir patrones de administración más efectivos si se decidía usar zoledronato, y por otra parte a testear la eficacia de otros fármacos como los bisfosfonatos orales en la prevención de este riesgo.

En relación con la primera línea de investigación de las dos que he mencionado anteriormente, Horne et al. [49] publicaron en 2018 un estudio que pretendía resolver este problema que presentaba la infusión de zoledronato inmediatamente después de la última dosis de denosumab, puesto que como se demostró era ineficiente a la hora de conservar la DMO ganada. Para ello utilizaron pacientes que habían participado en el estudio FRAME, estudio en el que se había testado la eficacia del romosozumab como fármaco antiosteoporótico, comparándolo con el placebo. Después de salir de dicho estudio ambos grupos de pacientes (los tratados con romosozumab y los tratados con placebo), recibieron un tratamiento de 2 años con denosumab. Tras este tratamiento de 2 años hubo una división en 3 grupos: unos fueron tratados con una dosis de zoledronato infundida 7 meses tras la última dosis de denosumab, los segundos fueron tratados con risedronato oral después de la última dosis de denosumab y los últimos no recibieron tratamiento tras la interrupción. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 12 meses.

Los resultados revelados fueron que, en las 11 mujeres que recibieron el tratamiento intravenoso con zoledronato la DMO de la columna vertebral lumbar era del 17,3% por encima del valor inicial medido al final del ensayo FRAME, y aún del 12,3% por encima del valor inicial un año después, suponiendo esto una retención del beneficio obtenido con el tratamiento del 73% (IC: 61%, 85%). Las cifras comparables de DMO para la cadera total fueron del 10,7 y 9,2% por encima del valor inicial, un 87% de retención del efecto del tratamiento (IC: 77%, 98%). Por contra, aquellos que no recibieron tratamiento después de la conclusión del ensayo FRAME perdieron entre el 80-90% de la DMO ganada en a lo largo de los siguientes 12 meses. Las mujeres tratadas con risedronato mostraron una respuesta intermedia. En el grupo de zoledronato, los niveles de MRO medios registrados 6 meses después del ensayo FRAME fueron de 23 ± 4 $\mu\text{g/L}$ y a los 12 meses fue de 47 ± 8 $\mu\text{g/L}$, lo que sugiere que puede ser necesario repetir la dosis de zoledronato al año para mantener las ganancias de DMO.

Las conclusiones que se extrajeron del estudio fueron que retrasar la administración de bisfosfonatos intravenosos cuando se está realizando la transición posterior a la interrupción del denosumab a corto plazo parece aumentar la medida en que las ganancias en DMO se mantienen.

Posteriormente y para proporcionar datos más precisos acerca de esta línea de investigación Horne et al. [50] extendieron el estudio, de los 12 meses iniciales, a 24 meses. Los datos recogidos durante los siguientes 12 meses revelaron que en el segundo año, la pérdida adicional de DMO en cualquiera de los tres esqueléticos sitios evaluados fue mínima, de modo que al final del seguimiento la DMO fue 10,2% por encima de la línea base medida al final del ensayo FRAME en la columna lumbar, 7,6% por encima de la línea de base en la cadera total y 4,3% en el cuello femoral. Los niveles de PINP al final del seguimiento registraron una media de 41 $\mu\text{g/L}$, ligeramente inferior a los niveles a registrados a los 12 meses en estas mujeres y similares a las observadas 18 meses después de la infusión de zoledronato en mujeres osteopénicas no tratadas previamente con fármacos con actividad ósea. De las cinco mujeres que toman risedronato en el informe anterior, una rechazó un seguimiento adicional, dos interrumpieron el risedronato, y dos continuaron con ese fármaco. En el último par, las DMO de columna lumbar y de cadera total 2 años después del ensayo FRAME fueron

6,2% y 8,1% por encima de los valores previos al ensayo, lo que sugiere que un mantenimiento satisfactorio de los efectos del tratamiento.

Estos datos sugieren que el zoledronato administrado de 7 a 8 meses después de la última inyección de denosumab confiere protección contra el efecto rebote en la resorción ósea de rebote y la pérdida ósea resultante. Si la eficacia fuera similar después de un tratamiento a más largo plazo con denosumab y si el zoledronato también protege contra fracturas de rebote necesitaba ser explorado en estudios prospectivos sistemáticos.

Por otro lado, Everts-Graber et al. [51] publicaron en 2018 un estudio observacional de 8 años de duración para investigar en a los que se había suspendido el tratamiento con denosumab, los efectos de una única inyección de zoledronato, con la particularidad de que esta infusión se realiza 6 meses después de la última dosis de denosumab recibida. Para este estudio reunieron a 120 mujeres posmenopáusicas que habían sido tratados con inyecciones de denosumab cada 6 meses, durante una media de 3 años. 6 meses después de la última infusión de denosumab, se les inyectó una dosis de zoledronato (5 mg). Los pacientes fueron clínicamente evaluados y se les midió la DMO antes de la primera y después de la última inyección de denosumab y tras una media de 2,5 años después de la interrupción de la terapia.

Los resultados extraídos fueron que, durante este período sin tratamiento, 3 pacientes desarrollaron fracturas vertebrales (1,1% de los pacientes) y 4 desarrollaron fracturas no vertebrales (1,5% de los pacientes). Ningún paciente desarrolló fracturas vertebrales múltiples. El 66% (IC: 57-75%) de la ganancia de DMO obtenida con denosumab se retuvo en la columna lumbar, y el 49% (IC: 31-67%) en la cadera total. No hubo diferencias significativas en la disminución de la DMO entre pacientes con ganancias de DMO superiores al 9% frente a los que obtuvieron una ganancia inferior al 9% mientras se trataban con denosumab. El tratamiento previo con antirresortivos o los antecedentes de fracturas previas no tuvieron impacto en la disminución de la DMO, y toda la pérdida ósea ocurrió dentro de los primeros 18 meses después de la infusión de zoledronato.

La conclusión principal extraída del estudio fue que, una sola infusión de 5 mg de zoledronato administrada 6 meses después del último ciclo de tratamiento con denosumab (con una duración de la terapia de 2 a 5 años), retuvo más de la mitad de la DMO adquirida y no se asoció con fracturas vertebrales múltiples, en pacientes que interrumpieron denosumab sin tratamiento regular posterior con bisfosfonatos. Este régimen terapéutico podía ser un paso prometedor en identificación de estrategias de tratamiento secuenciales a largo plazo para la osteoporosis. Sin embargo, cada paciente requiere un plan de vigilancia y tratamiento individualizado después de la interrupción del denosumab, incluyendo la evaluación de la DMO, la evaluación de los marcadores de recambio óseo y tomando en consideración los factores de riesgo clínico individuales, en particular los antecedentes de fracturas previas.

Con la misma línea de investigación que el anterior estudio comentado Anastasilakis et al. [52] publicaron en 2018 un ensayo clínico prospectivo de dos años de duración. El objetivo fue de nuevo comprobar la eficacia del zoledronato, inyectado en una única dosis 6 meses tras la última dosis administrada de

denosumab, en la prevención de la pérdida de DMO asociada a la interrupción de la terapia con denosumab. En este caso las mujeres fueron aleatoriamente divididas en dos grupos: 27 de ellas recibieron una única dosis de zoledronato (5 mg) y las otras 30 recibieron dos dosis adicionales de denosumab (60 mg cada una). Ambos grupos fueron seguidos durante 24 meses y se les realizó una medición de la DMO a los 12 meses y otra al finalizar los 24 meses.

Los resultados que reveló el ensayo fueron que, a los 24 meses, la DMO medida en la columna lumbar no fue diferente del valor basal (cuantificado a los 12 meses) en el grupo que había recibido la inyección de zoledronato, pero disminuyó en el grupo que continuó con el denosumab en un $4,82 \pm 0,7\%$ ($p < 0.001$). La diferencia en los cambios de DMO entre los dos grupos, en el punto final primario del estudio (12 meses), fue estadísticamente significativa ($p = 0.025$). Los resultados de los cambios de la DMO medidos en esta ocasión en el cuello femoral fueron similares. La infusión de zoledronato fue seguida por pequeños pero significativos aumentos en el péptido N-terminal de Procolágeno tipo 1 en suero (P1NP) y el telopéptido C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX) durante el primer año y posteriormente se estabilizó en los valores basales, medidos antes del inicio del tratamiento con denosumab. En el grupo de denosumab, los valores de los marcadores de recambio óseo no cambiaron durante los primeros 12 meses, pero aumentaron significativamente a los 15 meses, y en la mayoría de las mujeres estos se mantuvieron elevados a los 24 meses. En el grupo de denosumab, 3 pacientes sufrieron fracturas vertebrales (2 pacientes registraron fracturas vertebrales múltiples, 1 paciente registró fractura vertebral única) mientras que solamente 1 paciente en el grupo de zoledronato sufrió fracturas vertebrales clínicas 12 meses después de la infusión.

Las conclusiones extraídas fueron que, una infusión intravenosa única de zoledronato administrada 6 meses después de la última inyección de denosumab previene la pérdida ósea durante al menos dos años, independientemente de la tasa de recambio óseo. Se recomienda el seguimiento, ya que en algunos pacientes el tratamiento con zoledronato podría no tener el efecto esperado a los 2 años. Estas conclusiones están en total consonancia con las de los estudios de Horne et al. [49,50] y de Everts-Graber et al. [51] lo que refuerza el uso del zoledronato administrado a los 6 meses como terapia de continuación efectiva a la supresión del denosumab.

En relación con la segunda línea de investigación que mencionaba anteriormente, se comenzaron a realizar estudios sobre la efectividad del uso de bisfosfonatos orales para llevar a cabo esta terapia de continuación tras la interrupción del denosumab.

En relación con esto Kendler et al. [53] publicaron en 2019 un estudio para investigar las características y cambios observados en los pacientes en cuanto a la DMO, utilizando el alendronato como terapia de continuación. Los pacientes fueron seguidos en 25 centros de Estados Unidos y Canadá durante un período de 2 años. Se incluyó a mujeres que no hubieran recibido previamente ningún tratamiento antiosteoporótico y con un T-score entre -2,0 y -4,0. Durante el primer año recibieron tratamiento con denosumab y durante el segundo año realizaron la transición al alendronato. La dosis de alendronato que se administró fue de 70 mg semanales.

Los resultados obtenidos fueron que, de 126 sujetos asignados al azar a denosumab, 115 (91%) hicieron la transición a alendronato en el año 2. La DMO aumentó en un 3%-6% con denosumab en el año 1 y en un 0%-1% con alendronato en el año 2. Después de la transición al alendronato, la mayoría de los sujetos mantuvieron o aumentaron la DMO; el 15,9%, el 7,6% y el 21,7% perdieron DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Pocos sujetos cayeron por debajo de su valor de DMO basal previo al tratamiento; esto ocurrió con mayor frecuencia en aquellos quienes perdieron DMO en el año 2. Los sujetos que perdieron DMO con alendronato en el año 2 también mostraron un mayor aumento porcentual en la DMO con denosumab en el año 1. El cambio en la DMO en el año 2 fue similar independientemente de las características basales o la adherencia al alendronato oral.

La conclusión principal que se extrajo del estudio fue que la administración de alendronato oral en la terapia de continuación podía mantener de manera efectiva las ganancias obtenidas en la DMO durante el tratamiento activo con denosumab.

Finalizamos el apartado con las ideas clave que podemos extraer de la revisión de los artículos descritos:

- Es imprescindible el conocimiento de la importancia y la eficacia de la terapia de continuación por parte de los profesionales cuando se pretende interrumpir la terapia con denosumab. De esta manera se minimiza el efecto rebote que perjudica gravemente a los pacientes.
- Los fármacos más empleados en la terapia de continuación son los bisfosfonatos. El más utilizado es el zoledronato puesto que ha demostrado su eficacia en la conservación de la DMO ganada. Una alternativa en investigación es la de los bisfosfonatos orales.
- Es necesario continuar las investigaciones para definir de manera óptima el momento para realizar la transición del denosumab a la terapia de continuación, así como probar la eficacia de otros fármacos distintos a los bisfosfonatos en esta terapia, pensando en los pacientes en los que los bisfosfonatos estén contraindicados.

6. Bibliografía.

[1] González J. Osteoporosis. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. XVIII edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1013-1019.

[2] del Río L, Olmos JM, Montoya MJ, Muñoz M. Revisión de la evidencia científica sobre uso clínica del Trabecular Bone Score (TBS). Rev Osteoporos Metab Miner. 2018;10(4):149-59

[3] Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY, Rizzoli R, Kanis JA. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone. 2015; 78: 216–224.

- [4] Fernández-Tresguerres I, Alobera MA, del Canto M, Blanco L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Medicina Oral*. 2006; 11:51-57.
- [5] Fernández-Tresguerres I, Alobera MA, del Canto M, Blanco L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Medicina Oral*. 2006; 11:47-51.
- [6] González A. Implicaciones del calcio extracelular y su receptor de membrana (CaSR) en la angiogénesis y la osteogénesis. Relevancia en ingeniería tisular [Doctorado]. Universitat Politècnica de Catalunya; 2013.
- [7] Esparza Y, Nava CA, Saldaña AM, Vasquez JC, Farias KP, Enriquez A, Gamez JI, Gonzalez L, Corona EG. El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis. *El Residente*. 2016; 11(3):99-104.
- [8] Escobar-Gómez F, Jódar E, Hawkins F. Receptor Wnt: Fisiología, fisiopatología y potenciales nuevas dianas terapéuticas. *REEMO*. 2009;18(2):39-44.
- [9] Velasco J, Riancho JA. La vía Wnt y el hueso. *REEMO*. 2008;17(1):5-9.
- [10] Diosdado M. Tratamiento de la enfermedad osteoporótica. *Cad Aten Primaria*. 2014; 20:235.
- [11] Blanch C, Jódar E, Sosa M. ¿Cómo tratar la osteoporosis? Guía de fácil manejo. Barcelona: CEGE. 2012.
- [12] Recker RR, Cannata JB, del Pino J, Díaz M, Nogués i Solan X, Valdés C. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010; 2(1) :61-72.
- [13] Mayo Clinic. Tratamiento de la osteoporosis: los medicamentos pueden ayudar [internet]. [Consultado 23 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/osteoporosis/in-depth/osteoporosis-treatment/art-20046869>.
- [14] González JJ. Bisfosfonatos en osteoporosis: actualización. *Clínica Dolor y Terapia*. 2006; 4(7): 2-3.
- [15] Erviti J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas?. *Boletín de información farmacoterápica de Navarra*. 2009; 17(5): 76.
- [16] Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1265-1271.
- [17] Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolik N, Griffith L, Shea B, Tugwell P, Wells G. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4): CD003376.

[18] Pérez L. ¿El etidronato es en la actualidad un tratamiento de elección en la osteoporosis?. Rev Esp Reumatol 2001; 28: 113-117.

[19] Liberman U, Weiss S, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995; 333: 1437.

[20] Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev. 2002 ;23(4):508-516.

[21] Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999;282(14):1344-1352.

[22] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int. 2000;11(1):83-91.

[23] Sosa M. Ácido risedrónico frente a ácido zoledrónico. REEMO. 2008;17(4):76-81.

[24] de Martos C. Inyecciones anuales para la osteoporosis [internet]. [Consultado 23 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/elmundosalud/2007/05/03/mujer/1178176346.html>.

[25] Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-1822.

[26] Neyro JL, Gil-Antuñano S, Cano A. Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2011; 3(4):183-188.

[27] Pérez L. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. Semin Fund Esp Reumatol. 2011;12(1):27-30

[28] Cummings S, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-65.

[29] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger

K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA. 1999;282(7):637-645.

[30] Sánchez R, Lugo F. Bazedoxifeno. Primer SERM de 3ª generación. Seguridad endometrial y en mama. Rev. Osteoporos. Metab. Miner. 2010; 2 (5): 13-18.

[31] Silverman SL, Christiansen C, Genant HK. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-andactive-controlled clinical trial. J Bone Miner Res. 2008; 23:1923-1934.

[32] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441.

[33] Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417-1427.

[34] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;375(16):1532-1543.

[35] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004;350(5):459-68.

[36] Casado E. Nuevos datos sobre el tratamiento con bisfosfonatos: ¿son aconsejables unas vacaciones terapéuticas?. Reumatol Clin. 2011;7(2):28–33.

[37] Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4):972–980.

[38] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone. 2008; 43: 222–229.

[39] Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures

after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017; 32 (6): 1291–1296.

[40] Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone.* 2019; 130.

[41] Flórez H, Ramírez J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: A case collection and review of the literatura. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2019; 43: 197-203.

[42] Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Beck Jensen JE, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang A, Brown JP. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extensión. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 188-189.

[43] Leder B. An essential warning: editorial on vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extensión. *J Bone Miner Res.* 2018; 33.

[44] Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. Underestimation of vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Bone Miner Res.* 2018; 33 (3): 547.

[45] Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E. Stopping denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019; 17: 8–15.

[46] Leder B, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone.* 2017; 98: 54–58.

[47] Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017; 105: 11–17.

[48] Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101: 371–374.

[49] Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after Romosozumab/Denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2018; 103: 55–61.

[50] Horne AM, Mihov B, Reid IR. Bone loss after Romosozumab/Denosumab: 2-year follow-up. *Calcif Tissue Int.* 2019; 105: 107–108.

[51] Everts-Graber J, Reichenbach S, Ziswiler HR, Studer U, Lehman T. A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following Denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gains. *J Bone Miner Res.* 2020 Jan 28. [Epub ahead of print]

[52] Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appleman-Dijkstra NM, Makras P. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing Denosumab treatment. a prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 2220-2228

[53] Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, Huang S, Staad RK. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: 255–264.